الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

المالون دي ألدهيد ونازعة هيدروجين اللاكتات كمشعري إنذار للعسرة التنفسية عند الوليد: دراسة حشدية

رسالة معدّة لنيل درجة الدكتوراه في أمراض الخديج والوليد

إعداد

محمد فراس رسلان

إشراف

أ.د. محمد نادر عيد

كلية الطب البشري – جامعة دمشق

العام الدراسي 2024

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات I
فهرس الأشكال X
قائمة الجداول XV
قائمة الاختصارات XVII
الملخص XX
الجزء التمهيدي 1
1- المقدمة 2
2- الإشكالية البحثية 4
3- تساؤلات البحث 4
4- فرضيات البحث 4
4-1- الفرضية العدم 5
4-2- الفرضية البديلة 5
5- هدف البحث 5
6- أهمية البحث 5
7- مسلمات البحث 5
8- محدوديات البحث 6
9- الدراسات المرجعية 6
9- مناهج البحث وأدواته 7

10- مكونات البحث 7
10-1. الجزء النظري 7
10-2- الجزء العملي 8
10-3- المناقشة والاستنتاجات والمقترحات 8
المقدمة النظرية 9
الفصل الأول 10
(تطور الجهاز التنفسي) 10
1- تطور الجهاز التنفسي لدى الجنين 11
1-1- العوامل الفعّالة على السطح الرئوية Pulmonary Surfactant 13
1-1-1. تركيب العوامل الفعّالة على السطح الرئوية 14
1-1-2. اصطناع وإفراز العوامل الفعّالة على السطح الرئوية 19
الفصل الثاني 22
(العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة) 22
1- العسرة التنفسية Respiratory Distress 23
1-1- أسباب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة 26
1-1-1. أسباب العسرة التنفسية غير الرئوية 28
1-1-2. أسباب العسرة التنفسية الرئوية لدى حديثي الولادة 30
2- الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد 31
2-1- الوبائيات والإحصائيات المتعلقة بـTTN 31
2-2- آلية TTN الإمراضية 32

2-2-1. نقص العمر الحملي والخداجة 36
2-2-2. غياب المخاض العفوي 36
2-2-3. زيادة حجم السائل الموجود ضمن الرئتين عن الحجم الطبيعي 36
2-2-4. ارتفاع تركيز ثنائي ميثيل الأرجنين غير المتناظر Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) 39
2-2-5. نقص الجهد التنفسي لدى حديث الولادة 39
2-3- عوامل اختطار TTN 40
2-3-1- الولادة القيصرية 40
2-3-1-1. نقص تركيز الإيبنفرين المُفرَز 41
2-3-1-2. زيادة حجم السائل الرئوي الجنيني وحجم السائل الخلالي 41
2-3-1-3. تأثير التخدير 41
2-3-1-4. الإمراضيات المرافقة 41
2-3-2. الربو لدى الأم 42
2-3-3. السكري الحملي 42
2-3-4. الجنس الذكري 43
2-3-5. الولادة الباكرة المتأخرة Late preterm infants 43
2-3-6. عوامل اختطار TTN أخرى 44
2-4- تشخيص TTN 44
2-4-1. الفحص السريري والتاريخ المَرَضي 44
2-4-2. غازات الدم الشريانية Arterial blood gas (ABG) 45
2-4-3- التشاخيص التصويرية 45

2-4-3-1. صورة الصدر الشعاعية 45
2-4-3-2. إيكو الرئتين 47
2-5- تدبير TTN 48
2-5-1- المعالجة الداعمة Supportive care 49
2-5-1-1. القنية الأنفية ذات التدفق العالي High-flow nasal cannula (HFNC) 49
2-5-1-2. الضغط الهوائي الإيجابي المستمر Continuous positive airway pressure (CPAP) 49
2-5-1-3. التهوية باستخدام الضغط الإيجابي المتقطع عبر الأنف Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) 50
2-5-2- العلاج الدوائي 50
2-5-2-1. المدرات 50
2-5-2-2. منبهات (ناهضات) مستقبلات بيتا الأدرينالجية 50
3- متلازمة الضائقة التنفسية 51
3-1- وبائيات وإحصائيات حول RDS 51
3-2- آلية RDS الإمراضية 52
3-2-1. عوز العوامل الفعّالة على السطح 52
3-2-2- الشدة التأكسدية 55
3-2-2-1- واصمات الشدة التأكسدية 59
3-2-2-1-1. واصمات فوق أكسدة اللبيدات 59
3-2-2-1-2. واصمات أكسدة البروتينات 60
3-2-2-1-3. واصمات أكسدة DNA 60

3-2-2-1-4. مضادات الأكسدة 61
3-2-1. الاستجابة الالتهابية والوذمة الرئوية 62
3-3- عوامل اختطار RDS..... 62
3-3-1. الجنس الذكري 62
3-3-2. الولادة القيصرية 63
3-3-3. العوامل الجينية..... 63
3-3-4. الخداجة ونقص العمر الحملي 64
3-3-5. الإمراضيات المرافقة لدى الأم..... 64
3-4- تشخيص RDS 64
3-4-1. أعراض RDS السريرية..... 64
3-4-2. الموجودات المخبرية 65
3-4-3. التشاخيص التصويرية 65
3-4-3-1. صورة الصدر الشعاعية..... 65
3-4-3-2. إيكو الرئتين 67
3-4-4. التشاخيص التفريقية..... 68
3-5- تدبير RDS..... 68
3-5-1. الستيروئيدات القشرية قبل الولادة antenatal corticosteroid (ACS)..... 68
3-5-2- الدعم التنفسي لحديث الولادة 69
3-5-2-1. استخدام CPAP في تدبير RDS..... 69
3-5-2-2. استخدام NIPPV في علاج RDS..... 70

3-5-2-3. التهوية الميكانيكية 70
3-5-3. إعطاء العوامل الفعّالة على السطح خارجية المنشأ 70
3-5-4. معالجة RDS الداعمة 71
الفصل الثالث 73
نازعة هيدروجين اللاكتات والمالون ثنائي الألدهيد 73
1- نازعة هيدروجين اللاكتات lactate dehydrogenase (LDH) 74
1-1- أنماط L-LDH الإسوية وأماكن تواجدها 75
1-2- معايرة LDH كمياً 76
1-3- LDH في الأمراض المختلفة 78
1-3-1. LDH واحتشاء العضلة القلبية 78
1-3-2. LDH والأمراض التنفسية 79
1-3-3. LDH والأورام 79
2-1- صيغة المالون ثنائي الألدهيد الكيميائية 80
2-2- تشكّل MDA واستقلابه 81
2-2-1- فوق أكسدة اللبيدات وتشكّل MDA 81
2-2-2- استقلاب وإطراح ومعايرة MDA 82
2-3- دور MDA في الأمراض المختلفة 83
2-3-1- MDA والأمراض التنفسية 83
2-3-2- MDA والأمراض القلبية الوعائية 84
القسم العملي 86

(منهج البحث وإجراءاته) 86

النتائج 92

1- البيانات الديموغرافية لعينة الدراسة كاملةً 93

2-1- مقارنة عمر الأم بين مجموعات الدراسة الثلاثة 96

2-2- مقارنة العمر الحملي بين مجموعات الدراسة الثلاثة 96

2-3- مقارنة الوزن لدى الولادة بين مجموعات الدراسة الثلاثة 98

2-4- مقارنة مجموع أبغار في الدقيقة الأولى بين مجموعات الدراسة الثلاثة 99

2-5- مقارنة مجموع أبغار في الدقيقة الخامسة بين مجموعات الدراسة الثلاثة 100

2-6- علاقة الجنس مع مجموعات الدراسة الثلاثة 101

2-7- نمط الولادة بين مجموعات الدراسة الثلاثة 102

3- متطلبات الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء والوفاة بين مجموعات الدراسة الثلاثة 103

3-1- الحاجة إلى الدعم التنفسي 105

3-2- نمط الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة 106

3-3- مدة الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة 107

3-4- مدة الاستشفاء لدى مجموعات الدراسة 108

3-5- حدوث الوفاة لدى مجموعات الدراسة 109

4- تركيز LDH في مجموعات الدراسة 110

4-1- علاقة تركيز LDH مع المتغيرات الديموغرافية في عينة الدراسة كاملة 112

4-2- علاقة تركيز LDH مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة 115

4-3- علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً 117

4-4- علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة 121
4-5. تقييم إمكانية استخدام LDH كواسم تشخيصي للتفريق بين TTN وRDS 124
5- تركيز MDA في مجموعات الدراسة..... 126
5-1- ارتباط MDA مع المتغيرات الديموغرافية لمجموعة الدراسة كاملةً 127
5-2- علاقة تركيز MDA مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة..... 130
5-3- علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً 132
5-4- علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة 136
5-5. تقييم إمكانية استخدام MDA كواصم تشخيصي للتفريق بين TTN وRDS..... 139
المناقشة..... 142
1- مناقشة النتائج..... 143
1-1- اختلاف البيانات الديموغرافية بين الأصحاء وTTN وRDS 143
1-2- مناقشة نتائج LDH..... 145
1-3- مناقشة نتائج MDA..... 147
الاستنتاجات ومحدوديات البحث والتوصيات..... 154
1- الاستنتاجات 155
2- محدوديات البحث. 155
3- التوصيات 155

قائمة المراجع 157

Abstract XXI

فهرس الأشكال

(الشكل. 1) مراحل وأطوار تشكّل الرئة وشبكة الأوعية الدموية الرئوية لدى البشر. 13

(الشكل. 2) يُلاحَظ في هذا الشكل الطبقة السائلة الرقيقة Hypophase والتي تغطي سطح الأسناخ الرئوية بما تحتويه من خلايا ظهارية من النمط الأول، وخلايا ظهارية من النمط الثاني، كما يُلاحظ الطبقة الوحيدة من العوامل الفعّالة على السطح والتي تفصل بين الطورين السائل والغازي. ويبيّن هذا الشكل وظائف SP-A، وأبرزها تفعيل البلاعم السنخية، وحماية العوامل الفعّالة من التعطيل بواسطة البروتينات المصلية، وتثبيط حلمهة الفوسفوليبيدات المكونة للعوامل الفعّالة على السطح الأخرى ما يحافظ على فعاليتها. 16

(الشكل. 3) يمثّل هذا الشكل اصطناع العوامل الفعّالة على السطح في الشبكة الاندوبلاسمية الخشنة ER، وجهاز غولجي G، ومن ثمّ تجميعها وتخزينها ضمن الأجسام الصفائحية LB، والتي تندمج مع الغشاء الخلوي الخلوي للخلية الظهارية من النمط الثاني، لتنتقل العوامل الفعّالة على السطح إلى الفراغ السنخي، وتُختَزَن ضمن النخاعين النبيبي TM، ومن ثمّ تُفرَز إلى الطبقة الرقيقة الفاصلة بين الطورين السائل والغازي، ولدى الشهيق، تنتقل هذه العوامل من جديد إلى الخلايا من النمط ليُعَاد تخزينها. 20

(الشكل. 4) السحب بين الأضلاع لدى حديثي الولادة. 24

(الشكل. 5) يبيّن الشكل على اليمين توسع الأنف لدى حديث ولادة مُصَاب بالعسرة التنفسية، بينما الشكل على اليسار فيبيّن شكل الأنف الطبيعي. 24

(الشكل. 6) الزرقة لدى حديثي ولادة مصابين بالعسرة التنفسية، ويُظهِر الشكل على اليمين الزرقة المركزية المتمثلة بتبدل لون الأغشية المخاطية في الفم، بينما يمثّل الشكل على اليسار الزرقة المحيطية. 25

(الشكل. 7) يبيّن هذا الشكل في الجانب الأيسر منه عملية إفراز السائل إلى الفراغ بين الأسناخ الرئوية أثناء المرحلة الجنينية، حيث يُلاحَظ إفراز شوارد الكلور من الخلايا الرئوية من النمط الثاني بشكل إلى الفراغ بين الأسناخ الرئوية، ما يؤدي إلى انتقال شوارد الصوديوم بشكل منفعّل إلى هذا الفراغ مصحوبة بالماء. 35

(الشكل. 8) يمثّل الجزء (a) وجود السائل ضمن الرئتين في المرحلة الجنينية، والذي يحافظ على FRC، كما يُلاحَظ عدم مشاركة الرئتين في التبادل الغازي في هذه المرحلة. 38

(الشكل. 9) عوامل اختطار TTN. 40

(الشكل. 10) صورة شعاعية للصدر في حالة TTN 46

(الشكل. 11) مقارنة الموجودات الشعاعية في صورة الصدر بين إمراضية TTN، وغيرها من الإمراضيات المؤدية لأعراض العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة..... 46

(الشكل. 12) علامة نقطة الرئة المزدوجة لدى إجراء إيكو الرئتين. 48

(الشكل. 13) مقارنة مطاوعة الرئتين بين حديث ولادة غير مصاب بـRDS، وحديث ولادة مصاب بـRDS، حيث يُلَاحظ انخفاض مطاوعة الرئة في حالة RDS نتيجة عوز العوامل الفعّالة على السطح..... 53

(الشكل. 14) تشكّل الأغشية الهالينية في RDS بسبب الأذية الوعائية المؤدية إلى تسرّب البلازما إلى الفراغات السنخية، وتراكم الفيبرين والخلايا المتنخرة على طول سطح القنوات السنخية والقصيبات المجردة جزئياً من بطانتها الطبيعية..... 54

(الشكل. 15) أبرز الأسباب التي تجعل الخدج أكثر عرضة للإصابة بالشدة التأكسدية ومن ثمّ RDS..... 58

(الشكل. 16) الموجودات الشعاعية في صورة الصدر لحديث ولادة مُصاب بـRDS، حيث تتضمن هذه الموجودات مظهر الزجاج المغشّى المنتشر، واحتباس الهواء ضمن القصيبات الهوائية، ونقص تمدد الرئتين. 66

(الشكل. 17) صورة شعاعية للصدر لحديث ولادة مُصاب بـRDS، حيث يبدي الشكل على اليسار الموجودات السريرية المميزة لحالة RDS، بينما يبدي الشكل على اليمين غياب هذه المظاهر بعد3 ساعات من تقديم العوامل الفعّالة على السطح..... 67

(الشكل. 18) يبين المخطط التوصيات حول الدعم التنفسي وإعطاء العوامل الفعّالة على السطح لدى حديثي الولادة المصابين بـRDS..... 72

(الشكل. 19) تواسط LDH تفاعل إرجاع اللاكتات إلى بيروفات مع أكسدة NADH إلى +NAD. 74

(الشكل. 20) أنماط LDH الإسوية، حيث يُلاحَظ اجتماع الوحيدات A وB بتوليفات مختلفة ضمن الأنماط المختلفة، ما يؤدي إلى اختلاف أوزانها الجزيئية، ومن ثمّ فصلها باستخدام الرحلان الكهربائي. 76

(الشكل. 21) الصيغة الكيميائية لمركب MDA. 80

(الشكل. 22) مراحل تشكّل MDA الأساسية، واستقلابه وارتباطه مع الجزيئات الحيوية الكيميائية، وتفعيله للسبل الالتهابية. 83

(الشكل. 23) مقارنة العمر الحملي بين مجموعات الدراسة الثلاثة. 97

(الشكل. 24) مقارنة الوزن لدى الولادة بين مجموعات الدراسة الثلاثة. 98

(الشكل. 25) مقارنة نتيجة مقياس Apgar في الدقيقة الأولى بين مجموعات الدراسة الثلاثة. 99

(الشكل. 26) مقارنة نتيجة مقياس أبغار في الدقيقة الخامسة لدى مجموعات الدراسة الثلاثة. 100

(الشكل. 27) مقارنة نسبة الذكور والإناث بين مجموعات الدراسة. 101

(الشكل. 28) مقارنة نمط الولادة بين المجموعات الثلاثة. 102

(الشكل. 29) مقارنة الحاجة إلى الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة. 105

(الشكل. 30) مقارنة نمط الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة. 106

(الشكل. 31) مقارنة مدة الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة. 107

(الشكل. 32) مقارنة مدة الاستشفاء بين مجموعات الدراسة الثلاثة. 108

(الشكل. 33) مقارنة نسبة حدوث الوفاة بين مجموعات الدراسة الثلاثة. 109

(الشكل. 34) مقارنة تركيز LDH بين مجموعات الدراسة الثلاثة. 111

(الشكل. 35) العلاقة بين تركيز LDH والعمر الحملي، حيث يُلاحَظ الارتباط العكوس بينهما. 113

(الشكل. 36) علاقة تركيز LDH مع الوزن لدى الولادة، حيث يُلاحَظ الارتباط العكسي بينهما. 114

(الشكل. 37) علاقة تركيز LDH مع الجنس في عينة الدراسة. 114

(الشكل. 38) تركيز LDH لدى الحاجة إلى الدعم التنفسي. 118

(الشكل. 39) علاقة تركيز LDH مع نمط الدعم التنفسي. 119

(الشكل. 40) علاقة تراكيز LDH مع مدة الدعم التنفسي، حيث يُلاحَظ ازدياد مدة الحاجة للدعم التنفسي مع ازدياد تركيز LDH. 119

(الشكل. 41) علاقة تركيز LDH مع مدة الاستشفاء، حيث يُلاحَظ علاقة الارتباط الطردية بينهما. 120

(الشكل. 42) علاقة تركيز LDH مع حدوث الوفاة لدى عينة الدراسة. 120

(الشكل. 43) تركيز LDH في كل مجموعة من مجموعات الدراسة تبعاً للحاجة إلى الدعم التنفسي. 122

(الشكل. 44) مقارنة تركيز LDH من حيث نمط الدعم التنفسي المُستخدَم في مجموعتي RDS وTTN. 123

(الشكل. 45) مقارنة تركيز LDH من حيث حدوث الوفاة في كل مجموعة من مجموعات الدراسة. 123

(الشكل. 46) منحني ROC لتراكيز LDH للتفريق بين TTN و RDS 124

(الشكل. 47) تركيز MDA في مجموعات الدراسة. 127

(الشكل. 48) علاقة تركيز MDA مع العمر الحملي في عينة الدراسة. 129

(الشكل. 49) علاقة تركيز MDA مع الوزن لدى الولادة في مجموعة الدراسة. 129

(الشكل. 50) علاقة تركيز MDA مع الجنس في عينة الدراسة. 130

(الشكل. 51) علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي في عينة الدراسة. 134

(الشكل. 52) علاقة تركيز MDA مع نمط الدعم التنفسي في مجموعة الدراسة. 134

(الشكل. 53) الارتباط بين تركيز MDA ومدة الدعم التنفسي، حيث يُلاحَظ العلاقة الطردية بينهما. 135

(الشكل. 54) الارتباط بين تركيز MDA ومدة الاستشفاء، حيث يُلاحَظ العلاقة الطردية بينهما. 135

(الشكل. 55) العلاقة بين تركيز MDA وحدوث الوفاة لدى مجموعة الدراسة. 136

(الشكل. 56) تركيز MDA في مجموعات الدراسة من حيث الحاجة إلى الدعم التنفسي. 138

(الشكل. 57) تركيز MDA من حيث نمط الدعم التنفسي المُستخدَم في مجموعات الدراسة. 138

(الشكل. 58) تراكيز MDA وحدوث الوفاة في كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة. 139

(الشكل. 59) منحني ROC لتراكيز MDA للتفريق بين TTN وRDS 140

قائمة الجداول

الجدول 1 – أسباب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة 26

الجدول 2 – البيانات الديموغرافية لعينة الدراسة كاملةً 93

الجدول 3 – البيانات الديموغرافية لكل مجموعة مدروسة على حدة 95

الجدول 4 – متطلبات الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء والوفاة في مجموعات الدراسة 103

الجدول 5 – تركيز LDH في مجموعات الدراسة 110

الجدول 6 – علاقة المتغيرات الديموغرافية مع تركيز LDH..... 112

الجدول 7 – علاقة تركيز LDH مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة..... 115

الجدول 8 - علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً 117

الجدول 9 – علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة 121

الجدول 10 – تراكيز LDH وحساسيتها ونوعيتها في التفريق بين TTN وRDS 125

الجدول 11 – تركيز MDA في مجموعات الدراسة 126

الجدول 12 – علاقة المتغيرات الديموغرافية مع تركيز MDA..... 128

الجدول 13 – علاقة تركيز MDA مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة 130

الجدول 14 – علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً 132

الجدول 15 – علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة..... 137

الجدول 16 – العديد من تراكيز MDA مع حساسيتها ونوعيتها للتفريق بين TTN وRDS..... 140

الجدول 17– جدول الدراسات العالمية الشبيهة بدراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية 149

قائمة الاختصارات

8-OHdG	8-Hydroxy-2′-Deoxyguanosine
ABCA-3	ATP Binding Cassette Sub-Family A, Member 3
ACS	Antenatal Corticosteroid
ADMA	Asymmetrical Dimethylarginine
ASD	Atrial Septal Defect
AOPPs	Advanced Oxidation Protein Products
AQP	Aquaporin
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia
COPD	Acute Respiratory Distress Syndrome
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRA	Corosolic Acid
CRP	C-Reactive Protein
DLP	Double Lung Point
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholine
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENaC	Epithelial Na+ Channels
FRC	Functional Residual Capacity
HFNC	High-Flow Nasal Cannula
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
INSURE	Intubate, Instill Surfactant, Then Extubate to CPAP
LDH	Lactate Dehydrogenase
LDL	Low-Density Lipoprotein
LGA	Large for Gestational Age
LIST	Less Invasive Surfactant Administration
LPO	Lipid Peroxidation
LPS	Lipopolysaccharide
MAS	Meconium Aspiration Syndrome
MDA	Malondialdehyde
MIST	Minimally Invasive Surfactant Therapy
NIPPV	Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation
NO	Nitric Oxide
NOS	Nitric Oxide Synthase

OS	Oxidative Stress
PC	Phosphatidylcholine
PDA	Patent Ductus Arteriosus
PG	Phosphatidylglycerol
PH	Pulmonary Hypertension
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROS	Reactive Oxygen Species
SOD	Superoxide Dismutase
SP-A	Surfactant Protein A
TBA	Thiobarbituric Acid
TNF-α	Tumoral Necrosis Factor A
TOF	Tetralogy of Fallot
TTN	Transient Tachypnea of The Newborn
VSD	Ventricular Septal Defect

الملخص

المقدمة: تمثل متلازمة الضائقة التنفسية والزلة التنفسية العابرة لدى الوليد أبرز الإمراضيات المؤدية إلى الضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة، ويُعدّ التشخيص التفريقي بين هاتين الإمراضيتين صعباً نظراً لتشابه أعراضهما السريرية بشكل كبير، وصعوبة إجراء صورة الصدر الشعاعية وخطورتها لدى حديثي الولادة، بالإضافة إلى عدم وجود أي تحليل مخبري متوافر للتفريق بين هاتين الإمراضيتين، كما يختلف تدبيرهما وإنذارهما، ولذلك لابدّ من البحث عن واصمات جديدة تسمح بالتفريق بينهما لتدبيرهما بالشكل الأمثل. تؤدي الشدة التأكسدية دوراً في إمراضية متلازمة الضائقة التنفسية على عكس الزلة التنفسية العابرة، ولذلك فقد يسمح تركيز المالون ثنائي الألدهيد MDA المرافق الناتج عن الشدة التأكسدية دوراً في التشخيص التفريقي بين هاتين الإمراضيتين، كما أنّ الأذية النسيجية الرئوية المرافقة لمتلازمة الضائقة التنفسية قد تترافق مع ارتفاع تركيز الأنزيمات داخل الخلوية في الدم مثل نازعة هيدروجين اللاكتات LDH.

هدف البحث: يهدف البحث الحالي إلى تقييم دور MDA وLDH في التشخيص التفريقي بين متلازمة الضائقة التنفسية والزلة التنفسية العابرة لدى الوليد، وكذلك دراسة علاقة تراكيزهما مع مدة الاستشفاء والحاجة إلى الدعم التنفسي.

المواد والطرائق: شملت هذه الدراسة الحشدية 300 حديث ولادة، وُزّعوا في ثلاث مجموعات تبعاً للأعراض السريرية، والموجودات في صورة الصدر الشعاعية، وهذه المجموعات على الترتيب: مجموعة الأصحاء التي شملت 100 حديث ولادة دون أي أعراض للضائقة التنفسية، ومجموعة الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد والتي شملت 100 حديث ولادة، بينما المجموعة الثالثة فهي مجموعة متلازمة الضائقة التنفسية والتي ضمت 100 حديث ولادة. عُوِيرَ لدى جميع حديثي الولادة تركيز MDA وLDH في المصل معايرة لونية، كما دُرِسَت علاقة تراكيزهما مع المتغيرات الديموغرافية والحاجة للدعم التنفسي، ومدة الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة.

النتائج: وُجِدَ ارتفاع في تركيز MDA في مجموعة متلازمة الضائقة المتلازمة لدى مقارنتها مع المجموعتين الأخريين ($p\leq0.001$ في الحالتين)، كما وُجِدَ أنّ تركيزه أعلى لدى الذكور والمولودين ولادة قيصرية، وتناسبت تراكيزه عكساً مع العمر الحملي والوزن لدى الولادة، بينما تناسبت تراكيزه طرداً مع الحاجة لاستخدام التهوية الميكانيكية ومع طول فترة الاستشفاء، وعُيّن

التركيز 2.75 mmol/L كقيمة حدية للتفريق بين الحالتين المدروستين بحساسية 94% ونوعية 92%. كما وُجِدَ ارتفاع في تركيز LDH في مجموعة الضائقة المتلازمة لدى مقارنتها مع المجموعتين الأخريين ($p\leq0.001$ في الحالتين)، كما وُجِدَ أنّ تركيزه أعلى لدى الذكور والمولودين ولادة قيصرية، وتناسبت تراكيزه عكساً مع العمر الحملي والوزن لدى الولادة، بينما تناسبت تراكيزه طرداً مع الحاجة لاستخدام التهوية الميكانيكية ومع طول فترة الاستشفاء، وعُيّن التركيز 1050 IU/L كقيمة حدية للتفريق بين الحالتين المدروستين بحساسية 62% ونوعية 84%.

الاستنتاج: يمكن استخدام MDA وLDH كواصم للتشخيص التفريقي بين متلازمة الضائقة التنفسية والزلة التنفسية العابرة لدى حديثي الولادة.

الكلمات المفتاحية: المالون ثنائي الأدهيد، نازعة هيدروجين اللاكتات، متلازمة الضائقة التنفسية، الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة

تمثّل الضائقة التنفسية Respiratory Distress أشيع سبب لدخول حديثي الولادة إلى وحدة العناية المركزة الخاصة بحديثي الولادة، وتُسبَّب بعدة إمراضيات مختلفة أبرزها متلازمة الضائقة التنفسية Respiratory Distress Syndrome (RDS)، والزلة التنفسية العابرة لدى الوليد Transient tachypnea of the newborn (TTN) [1].

تُعدّ RDS، والتي كانت تُعرَف سابقاً بداء الأغشية الهيالينية hyaline membrane disease، سبباً شائعاً للمراضة والمواتة لدى حديثي الولادة وخصوصاً الخدج، حيث تُعدّ أشيع اختلاطات الخداج [2، 3]، وتحدث نتيجة عدم نضج الرئتين وَعوَز إفراز العوامل الفعّالة على السطح surfactant التي تتمتع بخصائص مضادة للأكسدة، وتُنقِص من التوتر السطحي في الأسناخ الرئوية. يؤدي عوز العوامل الفعّالة على السطح إلى انخماص الرئة atelectasis، ونقص التهوية الرئوية والتبادل الغازي، ومن ثمّ يؤدي عوزها إلى نقص الأكسجة، وفرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم [2-4]. يُبتَدأ إفراز العوامل الفعّالة على السطح من الخلايا الظهارية السنخية من النمط الثاني خلال الأسبوع 20 من الحمل، وتبقى كمية العوامل الفعّالة على السطح المُفرَزَة غير كافية للحياة خارج الرحم حتى تمام الأسبوع 35 من الحمل، ولذلك يزداد معدل حدوث RDS مع نقص العمر الحملي لدى الولادة، ومع ذلك لا تتطور RDS لدى جميع الخدج بعمر حملي أقل من 34 أسبوعاً [2، 5]. تتميز RDS بأعراض تنفسية لا نوعية تشمل الطحة الزفيرية، وتسرع التنفس، والزلة التنفسية، والسحب بين الأضلاع، والزرقة، والتي تظهر خلال الدقائق الأولى من الولادة، وتسوء هذه الأعراض خلال 48 ساعة بحال لم تُعَالَج، كما يمكن ألّا يبدي حديث الولادة أي أعراض تنفسية مباشرة بعد الولادة، ولكن تتطور هذه الأعراض التنفسية فيما بعد وخلال الساعات الأولى بعد الولادة، وتُشخّص RDS عادةً بالاعتماد على الأعراض السريرية التنفسية والموجودات الشعاعية في صورة الصدر [3]. تُدبّر حالات RDS الخفيفة باستخدام الضغط الهوائي المستمر عبر الأنف continuous positive airway pressure (nCPAP)، أما الحالات الشديدة فتتطلب تهوية آلية وإعطاء عوامل فعّالة على السطح صنعية، بالإضافة إلى ضرورة الأخذ بعين الاعتبار تقديم الصادات الحيوية نظراً لإمكانية ترافق RDS مع ذات الرئة [1].

تمثّل TTN حالة حميدة محدودة بذاتها تحدث نتيجة تأخر ارتشاف السوائل وتصفيتها من الرئة، وتمثّل أشيع سبب لحدوث الضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة المولودين بتمام الحمل، أو المولودين ولادة باكرة متأخرة، حيث تحدث بنسبة 4 وحتى 5.7 لكل 1000 ولادة، وتزداد النسبة لدى الخدج، ولكن لا يوجد إحصائيات حول حدوثها لدى الخدج نظراً لصعوبة التفريق بينها وبين الإمراضيات الأخرى المؤدية إلى الضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة. عادةً ما تبدأ TTN بعد الولادة مباشرة وحتى ساعتين منها، ويمثّل تسرع التنفس العَرَض الأشيع المرافق لـTTN، والذي يمكن أن يترافق في الحالات الشديدة مع الطحة والزرقة وسحب الأضلاع، وتُشخّص بشكل أساسي بالاعتماد على الأعراض السريرية التنفسية بالإضافة إلى الموجودات في صورة الصدر الشعاعية. وبما أنّ TTN حالة محدودة بذاتها وتتراجع تلقائياً خلال 24–72 ساعة، يعتمد تدبيرها بشكل أساسي على العلاج المحافظ، وبحال كانت الحالة شديدة يمكن الاستعانة بالدعم التنفسي باستخدام قنية أو قناع أوكسجين، ونادراً ما يحتاج حديثي الولادة المصابين بـTTN إلى دعم تنفسي باستخدام التهوية الميكانيكية [1، 6].

يُعدّ المالون ثنائي الألدهيد malondialdehyde (MDA) أبرز واسمات الشدة التأكسدية التي تُعايَر عادةً لتحرّي الشدة التأكسدية oxidative stress (OS)، حيث يعبّر عن فوق الأكسدة الكلية للبيدات في الأغشية الخلوية، وتُعرّف الشدة التأكسدية بأنّها اختلال التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة في خلايا الجسم ما يؤدي إلى أذيات نسيجية متنوعة بما فيها أذيات للنسيج التنفسي. وُجِدَ أنّ OS تؤدي دوراً في إمراضية RDS، بينما لا تؤدي دوراً في إمراضية TTN [8، 9]، ولذلك من المفيد دراسة إمكانية الاعتماد على واصمات OS في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN.

يُعدّ نازعة هيدروجين اللاكتات Lactate dehydrogenase (LDH) أنزيماً يتواجد في جميع خلايا الجسم تقريباً، ويتحرر منها لدى حدوث أذية لهذه الخلايا ناتجة عن نقص الأكسجة أو أي سبب أخر [7]، وأشارت عدة دراسات إلى إمكانية استخدام LDH في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN، حيث تترافق عادةً RDS مع ارتفاع تراكيز LDH نظراً لحدوث أذية رئوية في RDS ما يؤدي إلى تحرر LDH إلى الدوران [7–9].

2- الإشكالية البحثية

تتماثل RDS وTTN من حيث الأعراض السريرية وتختلفان من حيث التدبير، ولذلك لابدّ من التفريق بين هاتين الإمراضيتين، وعلاج السبب المؤدي للضائقة التنفسية بشكل مناسب لضمان صحة حديث الولادة، وتجنب تطور المضاعفات قصيرة وطويلة الأمد بما فيها أمراض الرئة المزمنة، والفشل التنفسي والوفاة [1]، وعلى الرَغم من إمكانية التفريق بينهما باستخدام صورة الصدر الشعاعية، ولكنّه إجراء مكلف وغير دقيق، وقد لا يتوافر دائماً في جميع المراكز الطبية الخاصة بالتوليد، كما أنّه لا يوجد حتى الآن أيّ تحليل مخبري دموي رخيص الثمن يمكن استخدامه لهذه الغاية، أو يسمح بالتنبؤ بإنذار وشدة TTN أو RDS [2، 7].

3- تساؤلات البحث

1) هل تؤثر المتغيرات الديموغرافية على تراكيز MDA وLDH؟
2) هل يوجد اختلاف في تراكيز MDA وLDH بين إمراضيتي RDS وTTN؟
3) هل يمكن استخدام تراكيز MDA أو LDH في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN؟
4) هل تسمح تراكيز MAD أو LDH في التنبؤ بشدة وإنذار TTN وRDS؟

4- فرضيات البحث

يفترض هذا البحث ارتفاع تراكيز LDH وMDA المصلية في إمراضيتي RDS وTTN وذلك لدى المقارنة مع مجموعة شاهدة، ولكنهما سيبديان ارتفاعاً أكبر في حالة RDS ما قد يسمح باستخدام تراكيزهما في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN، كما يفترض هذا البحث أنّ تراكيز MDA وLDH المصلية تتناسب عكساً مع العمر الحملي، وطرداً مع مدة الاستشفاء، ومن ثمّ يمكن استخدام تركيزهما في التنبؤ بشدة وإنذار TTN وRDS، ولاختبار فرضيات البحث، صِيغَت الفرضيات الإحصائية التالية:

4-1- الفرضية العدم

تفترض الفرضية العدم عدم وجود فرق في تراكيز MDA وLDH بين حالتي RDS وTTN، ومن ثمّ لا يمكن استخدام تراكيزهما المصلية في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN أو في التنبؤ بإنذارهما وشدتهما..

4-2- الفرضية البديلة

تفترض الفرضية البديلة وجود فرق في تراكيز MDA وLDH بين حالتي RDS وTTN، ومن ثمّ يمكن استخدام تراكيزهما المصلية في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN وفي التنبؤ بإنذارهما وشدتهما.

5- هدف البحث

يهدف البحث الحالي إلى تقييم دور MDA وLDH في التشخيص التفريقي بين TTN وRDS، وكذلك دراسة علاقة تراكيزهما مع مدة الاستشفاء والحاجة إلى الدعم التنفسي.

6- أهمية البحث

1) تبرز أهمية هذا البحث في كونه الأول في الجمهورية العربية السورية الذي يهدف إلى إيجاد واصمات مخبرية ورخيصة الثمن يمكن استخدامها في التشخيص التفريقي بين TTN وRDS كونهما أشيع سببين للعسرة التنفسية لدى حديثي الولادة.
2) تقييم دور MDA وLDH في التشخيص التفريقي بين TTN وRDS ما قد يسمح في تشخيص كل حالة بشكل مبكر وصحيح وتدبيرها بالشكل الأمثل.

7- مسلمات البحث

a) العسرة التنفسية أشيع سبب لقبول حديثي الولادة في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة.

b) تمثّل RDS وTTN أشيع أسباب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة، حيث تتشابهان بالأعراض وتختلفان من حيث الآلية الإمراضية والتدبير والإنذار.

c) لا يوجد واصمات مخبرية معتمدة للتشخيص التفريقي بين TTN وRDS.

8- محدوديات البحث

1) الدراسة دراسة حشدية استباقية، ولذلك قد لا نتمكن من متابعة جميع المشاركين في الدراسة لإمكانية نقل حديث الولادة من مكان الدراسة إلى مشفىً أخر قبل انتهاء فترة متابعة الطفل.

2) عدم القدرة على معايرة واصمات أخرى قد تفيد في دراسة الأذية الخلوية الرئوية والشدة التأكسدية نتيجة غلاء العتائد التجارية المتوافرة لمعايرتها.

9- الدراسات المرجعية

1) شملت دراسة Elfaragy وزملاؤه الاستباقية 135 حديث ولادة، وُزّعوا في ثلاث مجموعات متساوية ضمت كل منها 45 حديث ولادة، وهذه المجموعات مجموعة RDS، ومجموعة TTN، ومجموعة شاهدة ضمت حديثي ولادة لا يبدون أعراض العسرة التنفسية. وثّق لدى جميع حديثي الولادة بياناتهم الديموغرافية التي شملت العمر الحملي، والوزن لدى الولادة، والجنس وزمن أخذ العينة، ومجموع أبغار في الدقيقة الخامسة، بالإضافة إلى معايرة عدة بروتينات بما فيها MDA وLDH، بالإضافة إلى نوع الدعم التنفسي غازٍ ياستخدام التنبيب أم غير غازٍ [7].

بيّنت نتائج هذه الدراسة أنّ تركيز MDA وكذلك تركيز LDH كانا أعلى في مجموعة RDS مقارنة بالمجموعتين الأخريين، كما كان تركيزهما أعلى في مجموعة TTN مقارنة مع المجموعة الشاهدة، كما بيّنت نتائج هذه الدراسة أنّ تراكيز MDA وLDH كانا أعلى لدى الحاجة إلى استخدام التنبيب والتهوية الميكانيكية [7].

2) شملت دراسة Negi وزملاؤه 36 خديج، شُخّص لدى 16 منهم RDS، بينما 20 فلم يبدوا أي أعراض تنفسية ولذلك عُدّوا كمجموعة شاهدة مماثلة للمجموعة الأولى من حيث العمر الحملي، والوزن لدى الولادة، وعُوبِرَ لديهم عدة واصمات من واصمات الشدة التأكسدية بما فيها MDA، وبيّنت نتائج هذه الدراسة ارتفاع تركيز MDA لدى مجموعة RDS وذلك لدى المقارنة مع المجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين [10].

9- مناهج البحث وأدواته

شملت هذه الدراسة الحشدية الاستباقية prospective cohort study 300 حديث ولادة، وزّعوا في ثلاث مجموعات متساوية وهي المجموعة الشاهدة ومجموعة الزلة التنفسية العابرة ومجموعة متلازمة الضائقة التنفسية، ووثّق لدى كل منهم العمر الحملي والوزن لدى الولادة، ومجموع أبغار في الدقيقتين الأولى والخامسة، والجنس ونمط الولادة والحاجة للدعم التنفسي ونوعه ومدته ومدة الاستشفاء، كما عُوبِرَ لديهم تركيز MDA وLDH باستخدام عتائد تجارية متوافرة ومعدّة لذلك.

10- مكونات البحث

10-1. الجزء النظري

سيشمل الجزء النظري ثلاثة فصول منفصلة وهي:

1) تطور الجهاز التنفسي.
2) الضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة.
3) التشخيص التفريقي بين TTN وRDS.

10-2- الجزء العملي

سيشمل هذا الجزء الحديث عن معايير اختيار عينة الدراسة وطريقة إجراءها للمشاركين، ومن ثمّ عرض نتائج البحث.

10-3- المناقشة والاستنتاجات والمقترحات

سيشمل هذا الجزء مناقشة نتائج البحث ومحاولة تفسيرها، ومقارنة نتائج دراستنا الحالية مع نتائج الدراسات العالمية، ووضع توصيات ومقترحات بناء على نتائج هذه الدراسة.

المقدمة النظرية

الفصل الأول

(تطور الجهاز التنفسي)

1- تطور الجهاز التنفسي لدى الجنين

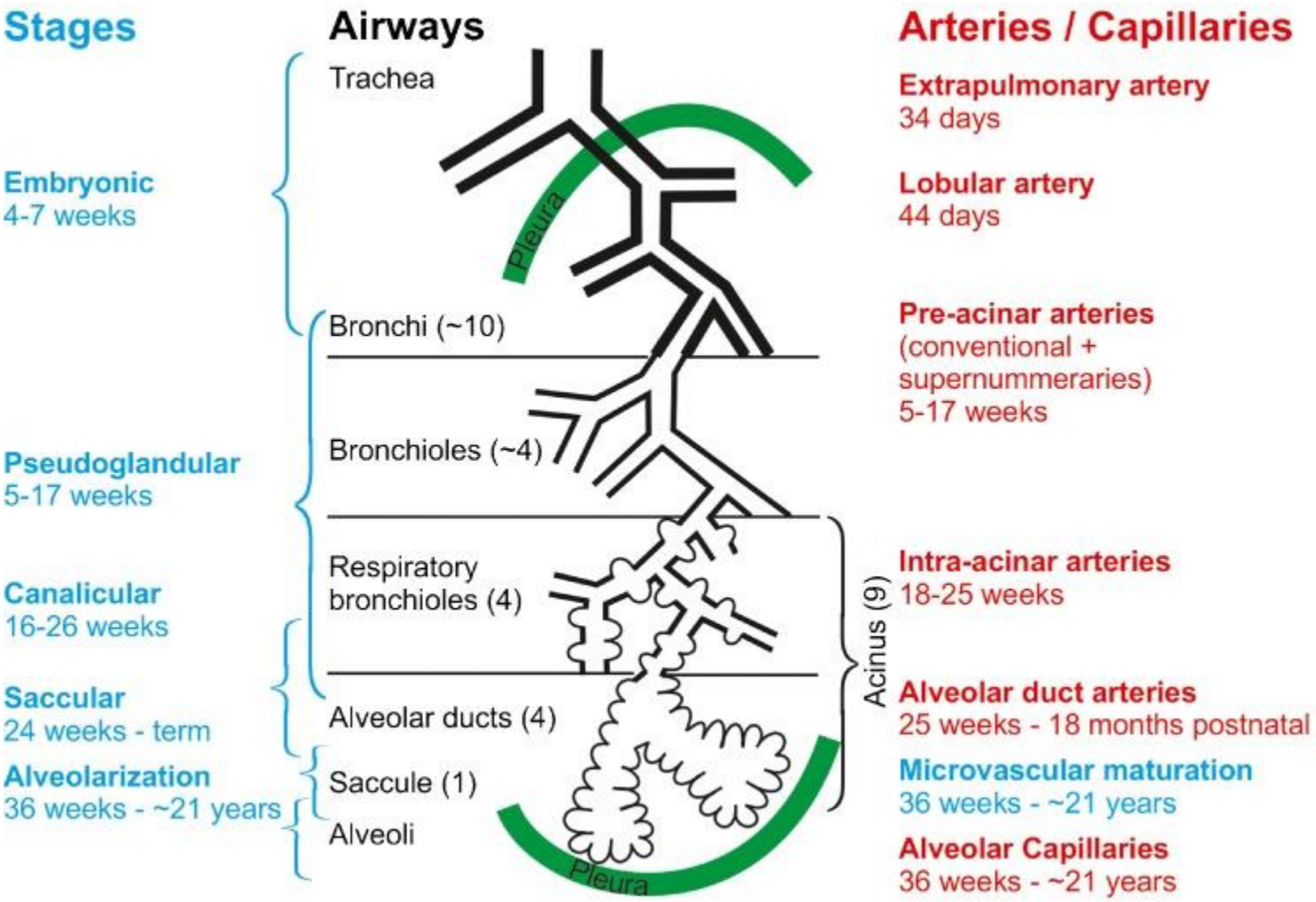
يُقسَم تطور الرئة لدى جنين البشر إلى ثلاث مراحل رئيسية، وهي المرحلة المضغيّة، والمرحلة الجنينيّة، ومرحلة ما بعد الولادة. يبدأ تخلق الرئة في المرحلة المضغية، أما المرحلة الجنينية فتُقَسم لثلاث أطوار متتالية وهي الطور الغدي الكاذب pseudoglandular stage، والطور القُنَيويَ canalicular stage، والطور الكيسانيّ saccular stage، وفيما يتعلق بمرحلة تطور الرئة بعد الولادة فيتضمن استمرار تشكل وتطور الأسناخ الرئوية بالإضافة إلى نضج شبكة الأوعية الدموية الدقيقة، ويعتمد تصنيف مراحل تطور الرئة على معايير شكلية بشكل رئيسي، ولكن تتداخل هذه المراحل مع بعضها البعض لأنّ هذه المعايير الشكلية المُعتمَد عليها في تصنيف مراحل تطور الرئة لا تبدي حدوداً واضحة ومميزة بشكل كبير بحيث تسمح بإمكانية تحديد بداية ونهاية كل مرحلة أو طور على حدة بشكل دقيق [11].

يبدأ تشكّل الرئة لدى جنين الإنسان في المرحلة المضغيّة والتي تبدأ خلال الأسبوعين الرابع والسابع من الحمل، حيث تبدأ هذه المرحلة بتشكّل برعمي الرئتين اليمنى واليسرى في اليوم 26 من الحمل، حيث يتواجد هذان البرعمان أيمن وأيسر برعمي الرغامى، ليبدأ بعدها هذان البرعمان بسلسلة متكررة من النمو والتفرّع ضمن النسيج المتوسطيّ الجنيني، وتنتهي هذه المرحلة بتشكل السبل الهوائية الأساسية والجنب [11].

تبدأ المرحلة الجنينية لدى نهاية المرحلة المضغية، وتحديداً الطور الغدي الكاذب وذلك بين الأسبوعين 5 و17 من الحمل، حيث تتشكل في هذا الطور الشجرة القصبية، وأجزاء كبيرة من البرانشيم الرئوي، وتبدو الشجرة القصبية والبرانشيم الرئوي المتشكّل بهيئة غدة أنبوبية الشكل وهذا ما أعطى هذا الطور اسمه. يبدأ أيضاً في هذا الطور تشكل العُنَيبَات الرئوية pulmonary acinus، وتُبطَن السبل التنفسية خلال هذا الطور بخلايا ظهارية عمودية الشكل ومتطاولة ينقص طولها تدريجياً في الفروع الانتهائية حيث تتواجد الخلايا الظهارية مكعبية الشكل. تُعرّف العُنيبَات الرئوية بشجرة صغيرة من السبل الهوائية التي تسمح بحدوث التبادل الغازي، والتي تُهوّى ventilated بوساطة السبل الهوائية الانتهائية أي بواسطة القصيبات الانتهائية [11].

يبدأ الطور القُنَيويَ بين الأسبوعين 16 و26 من الحمل حيث يكتمل فيه تشكّل السبل الهوائية بما فيها السبل الهوائية البعيدة، كما يبدأ تكون أول حاجز دموي هوائي، وتتمايز الخلايا الظهارية للعُنيبَات الرئوية ما يسمح بتمييز بنية العُنيبَات الهوائية للمرة الأولى، حيث تشكّل الخلايا الظهارية من النمط الأول استطالات رقيقة تغطي معظم السطح الداخلي للأقنية والكييسات السنخية، بينما تتواجد الخلايا الظهارية من النمط الثاني بين الخلايا من النمط الأول وعادةً في المكان الذي تلتقي فيه ثلاثة حواجز سنخية، ولدى تشكّل الخلايا الظهارية من النمط الثاني تبدأ بإفراز العوامل الفعّالة على السطح surfactant، ويصبح تراكم العوامل الفعّالة على السطح بشكل واضح لدى تشكل الأجسام الصفائحية Lamellar bodies داخل الخلايا، ولُوحِظَ وجود كميات صغيرة من العوامل الفعّالة على السطح خلال الأسبوعين 22 و24 من الحمل [11]. أما في الطور الكيسانيّ فيحدث تمدد بالفراغات الهوائية وذلك بين الأسبوعين 24 و38 من الحمل.

تتضمن مرحلة ما بعد الولادة ثلاثة أطوار مختلفة، يبدأ الطور الأول وهو طور تشكل الأسناخ الرئوية الأول بتشكّل الحاجز الدموي الهوائي الثاني ما يؤدي إلى تشكّل الأسناخ الرئوية، ولكن تبقى معظم هذه الحواجز السنخية في هذه المرحلة غير ناضجة وتتضمن شبكة من الأوعية الدموية الشعرية مزدوجة الطبقة، ويبدأ هذا الطور عادةً في الأسبوع 36 من الحمل ويستمر حتى 3 سنوات بعد الولادة. أما طور تشكّل الأسناخ الرئوية الثاني فيبدأ عادة في السنة الثانية من العمر ويستمر طيلة فترة المراهقة أي حتى سن 17–21 تقريباً، حيث يكتمل في هذا الطور تشكّل الحاجز الدموي الرئوي الثاني معطياً حواجزاً سنخية ناضجة تتضمن شبكة أوعية دموية شعرية أحادية الطبقة، أما الطور الأخير بتطور الرئة فهو مرحلة نضج شبكة الأوعية الدموية الدقيقة حيث يحدث عادة بين السنتين 3 و21 من العمر، وفيه يُعاَد نمذجة الحواجز بين الأسناخ الرئوية ويستمر نضج شبكة الأوعية الدموية الدقيقة، ويُعتقَد أنّ هذا الطور يتداخل مع طوري تشكّل الأسناخ الرئوية، ويلخّص (الشكل 1) مراحل وأطوار تطور الرئة لدى البشر [11].



(الشكل. 1) مراحل وأطوار تشكّل الرئة وشبكة الأوعية الدموية الرئوية لدى البشر.

1-1- العوامل الفعّالة على السطح الرئوية Pulmonary Surfactant

العوامل الفّعالة على السطح الرئوية عبارة عن جزيئات معقدة مكونة من اللبيدات بشكل رئيسي، بالإضافة إلى بروتينات نوعية وكاربوهيدرات، وتُفرَز من الخلايا الظهارية السنخية من النمط الثاني Alveolar type II epithelial، وتتميز بكونها مزدوجة الألفة للماء amphiphilic، أي تتمتع بخصائص قطبية ولاقطبية متساوية، ما يجعلها جزيئات فعّالة على السطح مثالية [12-14].

تُعدّ العوامل الفعّالة على السطح الرئوية ضرورية جداً من أجل عملية التنفس، وإنّ التنفس وعملية التبادل الغازي لا يمكن أن تتم دون هذه العوامل الفعّالة على السطح [15]، حيث تتميز الأسناخ الرئوية بميلها الطبيعي للانخماص، وذلك بسبب شكلها الكروي وصِغَر حجمها، بالإضافة إلى دور بخار الماء الناتج عن التنفس والذي يحيط بسطح الأسناخ الرئوية ما يزيد من التوتر السطحي بين سطح الأسناخ والوسط الغازي، ويُشكّل بخار الماء طبقة سطحية رقيقة تُعرَف باسم hypophase. يوجد فوق Hypophase طبقة وحيدة من العوامل الفعّالة على السطح، حيث تُنقِص هذه العوامل الفعّالة على السطح التوتر السطحي بين الطورين السائل والغازي في الأسناخ الرئوية أثناء الدورة التنفسية، فتمنع انخماص الأسناخ الرئوية في نهاية الشهيق، وعادة تتواجد في هذه الطبقة السائلة نوع واحد من الخلايا وهو البلاعم، بالإضافة إلى وجود بنى شكلية متنوعة من العوامل الفعّالة على السطح مثل النخاعين الأنبوبي tubular myelin، والأجسام الصفائحية [12–14، 16]. وبالإضافة لدور العوامل الفعّالة على السطح الرئوية في خفض التوتر السطحي والمحافظة على وظيفة الرئة، فإنّ العوامل الفعّالة على السطح الرئوية تتمتع بفعالية مضادة للعوامل الممرضة المُستَنشَقة، حيث تؤدي دوراً في المناعة الخَلقيّة تجاه هذه العوامل [12، 14].

1-1-1. تركيب العوامل الفعّالة على السطح الرئوية

تتكون العوامل الفعّالة على السطح بشكل رئيسي من الفوسفولبيدات بنسبة 80–85%، و5–10% من اللبيدات معتدلة الشحنة وبشكل رئيسي الكوليسترول، بالإضافة إلى البروتينات بنسبة 5–10%، وتشكّل البروتينات النوعية الأربعة الخاصة بالعوامل الفعّالة على السطح نسبة 5–6% من مجمل البروتينات المشكّلة للعوامل الفعّالة على السطح الرئوية [12–14].

وفيما يتعلق بالفوسفولبيدات، فيشكّل الفوسفاتيديل كولين Phosphatidylcholine (PC) الفوسفولبيد الرئيسي في بنية العوامل الفعّالة على السطح حيث يتواجد بنسبة 40%، ، ويتواجد PC بشكل رئيسي مرتبطاً بزمرة أسيل حمض البالميتيك (حمض النخل)، ليشكلا معاً مركب dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)، والذي يُعدّ المسؤول الأساسي عن خفض التوتر السطحي في الأسناخ الرئوية. وبالإضافة إلى PC، يوجد مركب الفوسفاتيديل غليسيرول

phosphatidylglycerol (PG)، والذي يُعتقَد أنّه يؤدي دوراً ثانوياً في خفض التوتر السطحي في الأسناخ الرئوية، أما الوظيفة الدقيقة للفوسفولبيدات الأخرى المكونة للعوامل الفعّالة على السطح الرئوية مثل الفوسفاتيديل ايتانول أمين phosphatidylethanolamine، والفوسفاتيديل إينوزيتول phosphatidylinositol، بالإضافة إلى اللبيدات معتدلة الشحنة، فلاتزال غير محددة بدقة بعد [12–14].

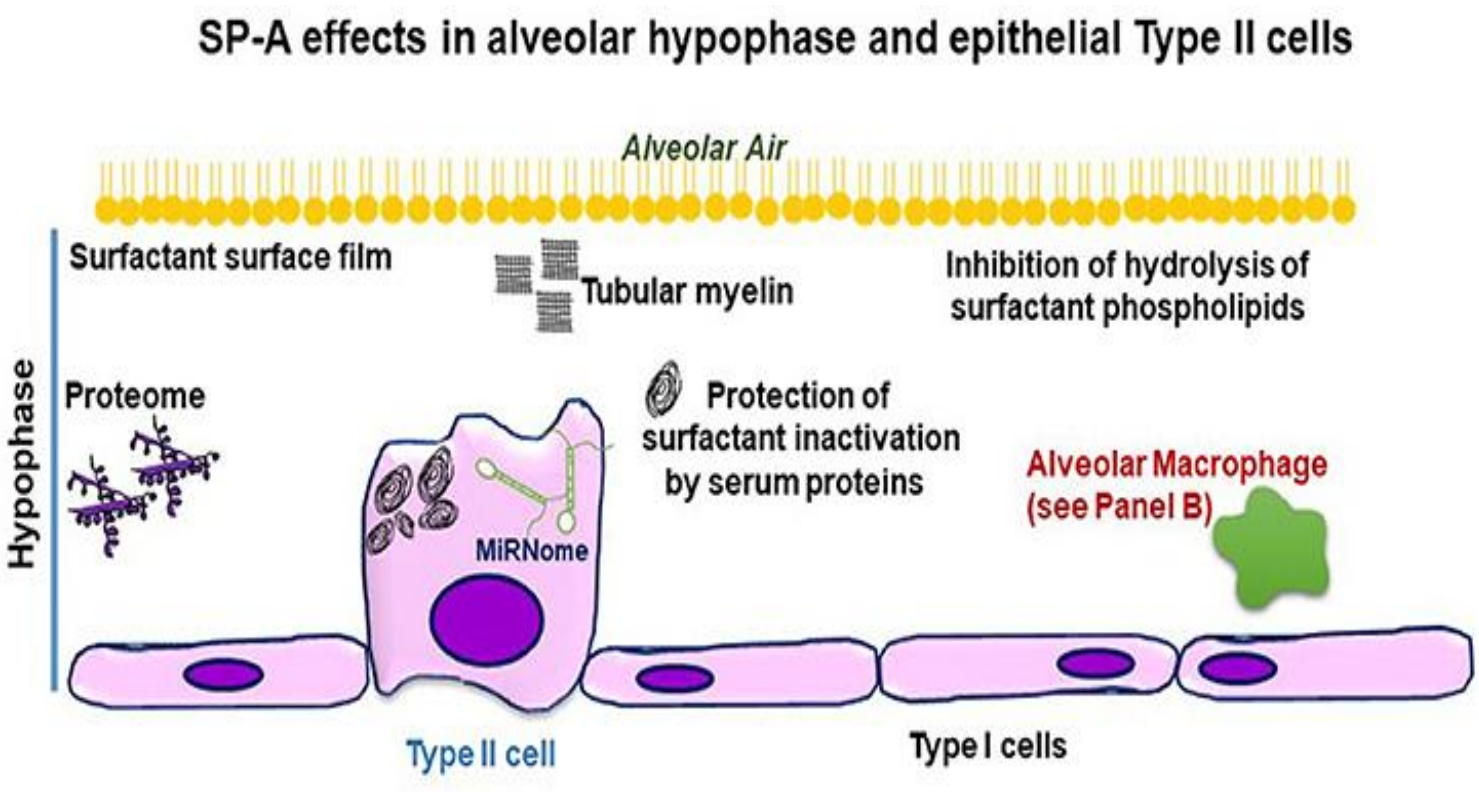
تتألف بروتينات العوامل الفعّالة على السطح من مزيج من البروتينات المصلية، وغير المصلية، وقد تبيّن وجود أربعة بروتينات غير مصلية نوعية للعوامل الفعّالة على السطح وهي بروتين العوامل الفعّالة على السطح A surfactant protein A (SP-A)، وبروتين العوامل الفعّالة على السطح B (SP-B)، وبروتين العوامل الفعّالة على السطح C (SP-C)، وبروتين العوامل الفعّالة على السطح D (SP-D) [12–14].

SP-A عبارة عن بروتين سكري قطبي ذي وزن 26–35 كيلودالتون، وينتمي إلى عائلة من البروتينات تُدعَى الكوليكتين collectins، وهي عبارة عن بروتينات الليكتين من النمط C الحاوية على مجال الكولاجين. يُرمّز SP-A من قِبَل جينين *SFTPA1*، و*SFTPA2*، وهما جينين موجودان على الصبغي العاشر [12]، وقد أُشير لوجود الكثير من التعددات الشكلية في هذين الجينين ما يؤثر على فعالية SP-A [16].

يرتبط SP-A بشكل نوعي وبألفة عالية إلى DPPC، ما يوحي بدوره في تنظيم استتباب العوامل الفعّالة على السطح، ويوجد ثمانية مستقبلات معروفة لهذا البروتين، ويُعبّر عن البعض منها على سطح الخلايا الظهارية السنخية من النمط الثاني بشكل خاص. وعلى الرَغم من أنّ الرئتين هما الموقع الرئيسي لاصطناع SP-A، ولكن وُجِدَ هذا البروتين في أنسجة أخرى بما فيها الأمعاء، والأنسخة الغدية، وأنسجة الأذن الوسطى، ويمكن أن يُعزَى وجوده في هذه الأنسجة إلى دوره في المناعة الخَلقية [12]، حيث وُجِدَ في التجارب ضمن الزجاج In Vitro أنّ SP-A يفعّل البلاعم السنخية، ويحسّن طهاية opsonization العوامل الممرضة الجرثومية والفيروسية والفطرية، ولهذا السبب أُشِيرَ إلى دوره في مناعة الرئة الناضجة أيضاً [14]. وُجِدَ أيضاً أنّ SP-A يحسّن من فعالية SP-B و SP-C، كما يحسّن من أداء العوامل الفعّالة

على السطح تحت بعض الظروف الفيزيولوجية المتَطَلبة، كما يمنع تثبيط العوامل الفعّالة على السطح بواسطة مكونات المصل [13، 16]، ويبيّن (الشكل 2) وظائف SP-A في الرئة [16].

يزداد تركيز SP-A مع زيادة عمر الحمل، ويؤدي عوزه إلى العديد من الأمراض الرئوية بما فيها متلازمة الضائقة التنفسية الحادة Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، والداء الرئوي الانسدادي المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [17].



(الشكل. 2) يُلاحَظ في هذا الشكل الطبقة السائلة الرقيقة Hypophase والتي تغطي سطح الأسناخ الرئوية بما تحتويه من خلايا ظهارية من النمط الأول، وخلايا ظهارية من النمط الثاني، كما يُلاحظ الطبقة الوحيدة من العوامل الفعّالة على السطح والتي تفصل بين الطورين السائل والغازي. ويبيّن هذا الشكل وظائف SP-A، وأبرزها تفعيل البلاعم السنخية، وحماية العوامل الفعّالة من التعطيل بواسطة البروتينات المصلية، وتثبيط حلمهة الفوسفولبيدات المكونة للعوامل الفعّالة على السطح الأخرى ما يحافظ على فعاليتها.

SP-B بروتين كاره للماء، ذو وزن جزيئي 17.4 كيلودالتون، ويُعدّ برتيناً مثنوياً يتألف من وحيدتين متماثلتين تتكون كل منهما من 79 حمضٍ أميني، وتتيح هذه البنية المثنوية لـ SP-B إمكانية الربط التصالبي للعديد من اللبيدات، ويُرمّز هذا البروتين من قِبَل جين *SFTPB* الموجود على الصبغي الثاني [12، 13].

يُعدّ SP-B ضرورياً من أجل امتصاص العوامل الفعّالة على السطح في السطح الفاصل بين الطورين السائل والغازي، كما أنّه يحافظ على حركية طبقة العوامل الفعّالة على السطح التي تكون عُرضةً باستمرار إلى الانضغاط والتمدد بسبب التنفس المُدي tidal respiration [16]. يُعدّ SP-B ضرورياً للحفاظ على الخصائص الفيزيولوجية والكيميائية للعوامل الفعّالة على السطح الأخرى، ويرتبط SP-B بشدة مع الفسفولبيدات المكونة للعوامل الفعّالة على السطح، كما يسهم بتشكيل النخاعين الأنبوبي بوجود SP-A والكالسيوم. بالإضافة إلى ذلك، فإنّ SP-B ضروريٌ لتشكيل الأجسام الصفائحية، وإنّ عَوز هذا البروتين يؤدي إلى اضطرابٍ في تشكيل SP-C نتيجة نقص تشكّل الأجسام الصفائحية [12–14].

يزداد تركيز SP-B بتقدم الحمل كما في حالة SP-A، وهو مهم جداً للتنفس، وإنّ أي طفرة في الجين المرمّز لهذا البروتين تؤدي إلى موت الطفل مباشرة بعد الولادة بسبب الضائقة التنفسية والفشل التنفسي، وإنّ تعويض SP-B دوائياً في هذه الحالات غير كافٍ ويتطلب زرع الرئة [13].

وفيما يتعلق بالبروتين SP-C، فهو أصغر العوامل الفعّالة على السطح (42 كيلودالتون) وأشدها كرهاً للماء، وهو عبارة عن عديد ببتيد يتألف من 35 حمضاً أمينياً، ويُعدّ بروتيناً عابراً للغشاء الخلوي، مع مجال قصير خارج الغشاء، ويُعبّر عنه بشكل حصري من قِبَل الخلايا الظهارية السنخية من النمط الثاني بعد الولادة [14].

يتمتع SP-C بالعديد من الوظائف الحيوية المهمة، وأبرزها نقل اللبيدات بين اللبيدات أحادية الطبقة المُشكّلَة للطبقة الفاصلة بين الطورين السائل والغازي، والمخازن الغشائية متعددة الطبقات تحت الطبقة الأحادية، كما يتمتّع SP-C بالقدرة على التفاعل مع عديدات السكاريد الشحمية lipopolysaccharide (LPS) في الجراثيم سلبية الغرام. كما أُشيرَ إلى دور SP-C كعامل مضاد للاستجابة الالتهابية، ووُجِدَ أنّه يُنقِص تركيز العوامل الالتهابية مثل عامل النخر الورمي

ألفا α tumoral necrosis factor (TNF-α)، وحمض النتريك، المحرّض إفرازهما من قِبَل LPS، ومن ثمّ يؤدي SP-C دوراً في تعديل الاستجابة المناعية ضد العوامل الممرضة، والحفاظ على استتباب الأسناخ الرئوية [17].

يُرمّز SP-C من قِبَل جين *SFTPC* على الصبغي الثامن، وتؤدي الطفرات في هذا الجين إلى عوز في SP-C ما يؤدي إلى فشل تنفسي على المدى الطويل [12، 17].

البروتين SP-D عبارة عن بروتين بوزن 43 كيلودالتون ويتألف من 375 حمضاً أمينياً، ويُرمّز من قِبَل جين *SFTPD* الموجود على الذراع الطويل من الصبغي العاشر بالقرب من الجين المرمّز لـSP-A [12]، ويشابه SP-D البروتين SP-A من حيث أنهما كليهما ينتميان لعائلة الكوليكتين collection من البروتينات، ويتمتعان بخصائص قطبية، ولهما دور في الاستجابة المناعية الخلقية [17]، حيث يحسّن SP-D من بلعمة العوامل الممرضة، من خلال الارتباط بالعوامل الممرضة الجرثومية، أو الفيروسية، أو الفطرية، تمهيداً لطهايتها بواسطة البلاعم، كما يرتبط SP-D بخلايا المضيف الميتة أو المتنخرة تمهيداً لبلعمتها والتخلص منها من السبل الهوائية، كما يمكنه الارتباط بالجزيئات غير الحيوية ما يشير إلى دوره المضاد للأرجية [18].

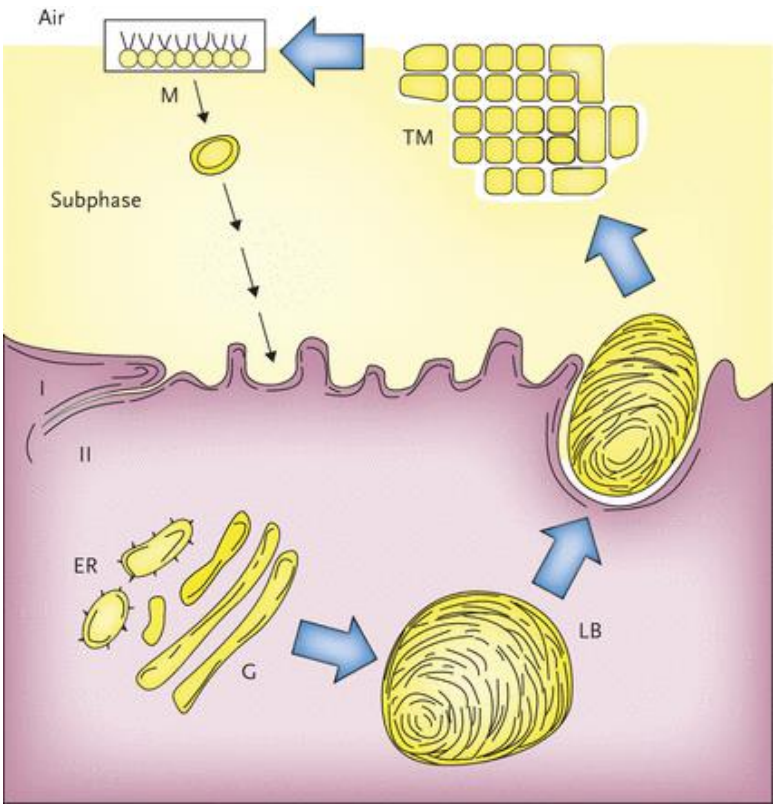
يُعبّر عن SP-D في الأنسجة الرئوية وغير الرئوية، ويوجد مرتبطاً بالأسطح اللّمعية التنفسية والهضمية، والغدية والتناسلية، والبولية والظهارية الوعائية، وإنّ التعبير عنه في هذه التجاويف يؤكد دوره في تمييز الأنماط pattern recognition ومن ثمّ دوره في المناعة الخَلقيّة، كما يوحي التعبير عنه في البطانة الوعائية والخلايا العضلية إلى دوره في تثبيط الاستجابة الالتهابية [18].

تؤدي التعادات الشكلية في جين *SFTPD* والتغايرات في تراكيز SP-D المصلية إلى العديد من الإمراضيات الرئوية ،ابرزها ARDS، والإصابات الرئوية لدى المرضى الموضوعين على تهوية آلية، ومتلازمة الضائقة التنفسية RDS، وخلل التنسج الرئوي القصبي bronchopulmonary dysplasia (BPD)، كما تؤدي إلى زيادة العرضة للإصابة بالإنتانات الفيروسية، وذات الرئة المُكتَسَبة من المجتمع، والربو وسرطان الرئة وغيرها [18].

1-1-2. اصطناع وإفراز العوامل الفعّالة على السطح الرئوية

تُصطَنَع اللبيدات والبروتينات الداخلة في تركيب العوامل الفعّالة على السطح بشكل رئيسي في الشبكة الاندوبلاسمية الخشنة وجهاز غولجي للخلايا الظهارية السنخية من النمط الثاني، ومن ثمّ تُنقَل جميع هذه العوامل باستثناء SP-A وتُخزّن ضمن الأجسام الصفائحية، وهذه الأخيرة عبارة عن عُضيّات خلوية شبيهة بالجسيمات الحالة ذات أغشية خلوية ثنائية الطبقة. ولدى الالتفاظ الخلوي exocytosis، يندمج الغشاء الخلوي للأجسام الصفائحية مع الغشاء الخلوي للخلايا الظهارية، ما يؤدي لانتقال محتويات هذه الأجسام إلى الفراغ السنخي، وتُجمّع فيما بعد مكونات العوامل الفعّالة على السطح معاً ضمن النخاعين النبيبي والذي يُعد بنية خاصة بالرئة، ويشكّل مخزناً للعوامل الفعّالة على السطح أثناء الشهيق [12].

تتعرض طبقة العوامل الفعّالة على السطح الرقيقة لضغط عالٍ مترافقٍ مع حجم رئوي صغير أثناء الشهيق، ما يؤدي إلى تحرر جزء من العوامل الفعّالة على السطح والممتصة على السطح الفاصل بين الطبقة السائلة والغازية، حيث يُعاد تخزين جزء منها ضمن الأجسام الصفائحية تمهيداً لإفرازها مجدداً فيما بعد، كما يمكن أن تُخزّن خارج الخلايا الظهارية من النمط الثاني ضمن النخاعين النبيبي، كما أنّ هنالك جزء تبلعمه البلاعم تمهيداً للتخلص منه، وتُعرَف هذه العملية المُتَضمنة الاحتفاظ بالعوامل الفعّالة على السطح وإعادة إفرازها فيما بعد بتدوير العوامل الفعّالة على السطح الرئوية Recycling of surfactant، وهي عملية معقدة وشديدة التنظيم، وقد تفسر جزءاً من التأثير طويل الأمد للعوامل الفعّالة على السطح خارجية المنشأ، والتي تُقَدم كمعالجة تعويضية لدى الخدج. تكون عملية إعادة تدوير العوامل الفعّالة على السطح أبطأ لدى حديثي الولادة وخصوصاً لدى الخدج، وذلك لدى المقارنة مع البالغين، ويمثّل (الشكل 3) مراحل تشكّل العوامل الفعّالة على السطح وإفرازها وإعادة تدويرها [12، 14].



(الشكل. 3) يمثّل هذا الشكل اصطناع العوامل الفعّالة على السطح في الشبكة الاندوبلاسمية الخشنة ER، وجهاز غولجي G، ومن ثمّ تجميعها وتخزينها ضمن الأجسام الصفائحية LB، والتي تندمج مع الغشاء الخلوي الخلوي للخلية الظهارية من النمط الثاني، لتنتقل العوامل الفعّالة على السطح إلى الفراغ السنخي، وتُختَزَن ضمن النخاعين النبيبي TM، ومن ثمّ تُفرَز إلى الطبقة الرقيقة الفاصلة بين الطورين السائل والغازي، ولدى الشهيق، تنتقل هذه العوامل من جديد إلى الخلايا من النمط ليُعَاد تخزينها.

يُحرّض إفراز العوامل الفعّالة على السطح الرئوية بعدة عوامل أبرزها ناهضات بيتا الأدرينالجية beta-agonists، حيث تتميز الخلايا الظهارية السنخية من النمط الثانية باحتوائها على مستقبلات بيتا الأدرينالجية، ما يزيد من إفراز هذه العوامل، كما تزيد البورينات Purines مثل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات من إفراز العوامل الفعّالة على السطح، وتُعد هذه المواد محرضات قوية لإفراز هذه العوامل، كما أنّها مهمة في إفراز هذه العوامل أثناء الولادة [14].

تؤدي الهرمونات دوراً في إفراز العوامل الفعّالة على السطح أيضاً، فقد وُجِدَ أن التيروكسين يسرع من تمايز الخلايا السنخية الظهارية من النمط الثاني، ويعمل بالتآزر مع القشرانيات السكرية في تحسين قابلية الرئة للتمدد distensibility of the lung واصطناع DPPC [14].

تؤدي اضطرابات استقلاب العوامل الفعّالة على السطح، والطفرات الجينية ذات الصلة بهذه العوامل إلى المراضة والمواتة لدى حديثي الولادة وخصوصاً الخدج، وتحدث اضطرابات استقلاب العوامل الفعّالة على السطح نتيجة زيادة تحللها بفعل الشدة التأكسدية، وانحلالها وتثبيطها، وإنّ أبرز الإمراضيات المرتبطة باضطرابات استقلاب العوامل الفعّالة على السطح الرئوية RDS، ومتلازمة استنشاق العِقي Meconium Aspiration Syndrome (MAS)، والنزف الرئوي [14].

الفصل الثانـي

(العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة)

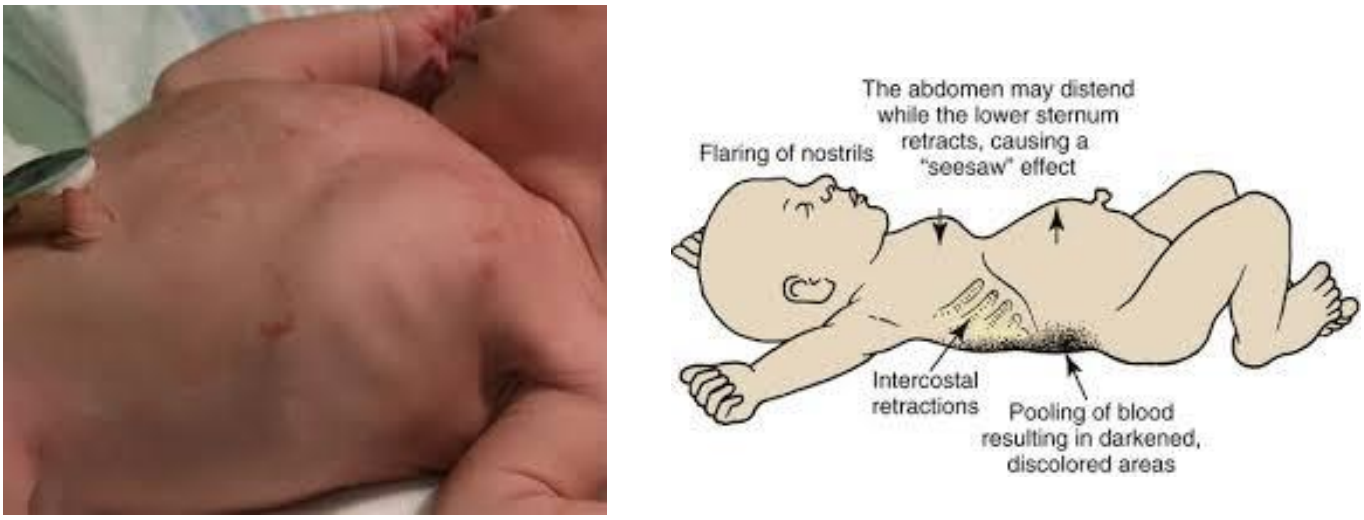
1- العسرة التنفسية Respiratory Distress

تمثّل العسرة التنفسية أحد أشيع أسباب حاجة حديثي الولادة لدخول وحدة العناية المشدّدة الخاصة بحديثي الولادة حيث تحدث لدى نحو 7% منهم، وتشير الإحصائيات إلى حدوث المواتة لدى 50% من حديثي الولادة المولدين لدى تمام الحمل عند دخولهم لوحدة العناية المشددة، وترتفع هذه النسبة أكثر لدى الخدج المولودين قبل تمام الأسبوع 34 من الحمل [1، 19]، كما أشارت الإحصائيات إلى أنّ حدوث العسرة التنفسية لدى حديث الولادة يرفع نسبة المواتة بنحو ضعفين وحتى أربعة أضعاف [1].

تزداد نسبة الحاجة إلى استخدام التهوية الميكانيكية عند حدوث العسرة التنفسية لدى حديث الولادة مع درجة الخِدَاج، حيث تبلغ 0.8% عند الولادة في الأسبوع 36 من الحمل، و1.7% عند الولادة في الأسبوع 35 من الحمل، بينما ترتفع هذه النسبة لتبلغ 3.3% لدى الولادة في الأسبوع 34 من الحمل، ويطور العديد من الخدج المولودين ولادة باكرة متأخرة late preterm infants العسرة التنفسية بعد وقت قصير من الولادة [20].

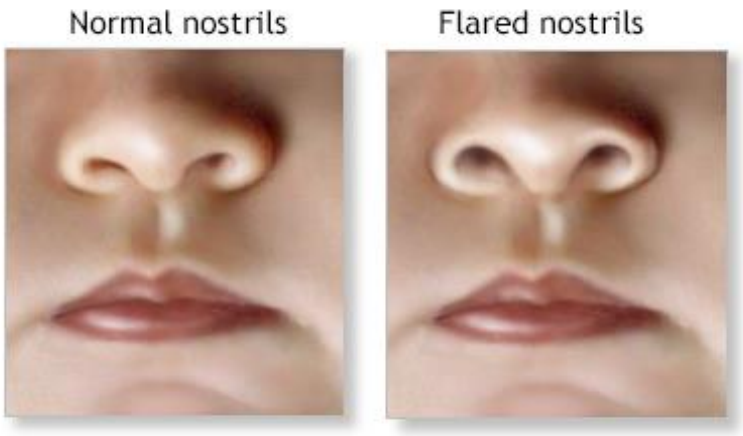
تُعرّف العسرة التنفسية لدى حديث الولادة بوجود عَرَضٍ واحد أو أكثر يشير إلى وجود زيادة في الجهد للتنفس، وإنّ أبرز هذه الأعراض [1، 19]:

a) تسرع التنفس Tachypnea: يبلغ المعدل الطبيعي للتنفس لدى حديث الولادة 30 وحتى 60 نَفَس في الدقيقة، بينما يُعدّ التنفس متسارعاً إذا كان معدله أعلى من 60 نَفَس في الدقيقة.
b) الطحة التنفسية Grunting: صوت زفيري يحدث نتيجة الانغلاق ثم الانفتاح الفجائي للسان المزمار في محاولة لزيادة الضغط في السبل التنفسية وحجم الرئة، ولمنع انخماص الأسناخ الرئوية.
c) السحب بين الأضلاع Retractions: يحدث السحب بين الأضلاع عندما تنخفض مطاوعة الرئة أو ترتفع مقاومة السبل التنفسية بسبب الضغط السلبي داخل الجَنبَة الناتج عن تقبض الحجاب الحاجز والعضلات التنفسية المساعدة، وإنّ السحب بين الأضلاع دليل على استخدام العضلات المساعدة للتنفس في العنق والقفص الصدري والقص والبطن (الشكل 4).



(الشكل. 4) السحب بين الأضلاع لدى حديثي الولادة.

d) توسع الأنف Nasal Flaring: آلية تعويضية تحدث عبر تقبض العضلة الرافعة لجناح الأنف Alae nasi muscles لزيادة قطر السبل التنفسية العلوية وخفض المقاومة التنفسية (الشكل 5).



(الشكل. 5) يبيّن الشكل على اليمين توسع الأنف لدى حديث ولادة مُصَاب بالعسرة التنفسية، بينما الشكل على اليسار فيبيّن شكل الأنف الطبيعي.

e) الزرقة Cyanosis: تُعرّف الزرقة بأنها من الموجودات الفيزيائية التي تتضمن تصبغ أزرق اللون (تغّير اللون إلى الأزرق) للبشرة والشفاه، والأغشية المخاطية، وسرير الأظافر لدى حديث الولادة، ويمكن أن تكون الزرقة مركزية معممة Central cyanosis تتمثّل بتغير لون البشرة والأغشية المخاطية وسرير الأظافر إلى اللون الأزرق، وعادةً ما تحدث عندما تتجاوز كمية الهيموغلوبين غير المؤكسج 3–5 غ/دسل، وتُعدّ الزرقة المعممة حالة مهددة للحياة وتستوجب تشخيص سببها سريعاً، فقد تنتج عن الأمراض القلبية والإنتانية، والاستقلابية والأمراض الرئوية بما فيها الضائقة التنفسية (الشكل 6) [21].

بالإضافة إلى الزرقة المركزية المعممة، قد تكون الزرقة محيطية تتمثّل بزرقة الأطراف Acrocyanosis، أي يتغيّر لون الأطراف فقط إلى اللون الأزرق، وعادةً ما تحدث نتيجة نقص التروية الدموية (الشكل 6) [21].

تُقيّم الزرقة عادةً من خلال فحص مخاطية الفم والأنف ولون البشرة وسرير الأظافر والأطراف إذا كانت تبدي لوناً رمادياً أو أزرقاً ما يشير إلى تبادل غازي غير كافٍ [19].



(الشكل. 6) الزرقة لدى حديثي ولادة مصابين بالعسرة التنفسية، ويُظهِر الشكل على اليمين الزرقة المركزية المتمثلة بتبدل لون الأغشية المخاطية في الفم، بينما يمثّل الشكل على اليسار الزرقة المحيطية.

f) انقطاع النَفَس Apnea: انقطاع التنفس لأقل من 20 ثانية.

g) التنفس غير المنتظم Irregular Breathing.

h) الوزيز Wheeze: بصوت صفير زفيري عالي النغمة يشير إلى انسداد رغامي قصبي.

i) نقص الأكسجة Hypoxia: يقيّم نقص الأكسجة بانخفاض معدل إشباع الأوكسجين لأقل من 90% بعد 15 دقيقة من الولادة.

j) تباطؤ في التنفس Bradypnea: معدل تنفس أقل من 30 نَفَس في الدقيقة.

1-1- أسباب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة

تتنوع أسباب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة، ويمكن تصنيفها إلى عسرة تنفسية ناتجة عن أسباب رئوية، وهي الأكثر شيوعاً لدى حديثي الولادة، وعسرة تنفسية ناتجة عن أسباب غير رئوية مثل الأمراض القلبية، وتشوهات السبل الهوائية، والأسباب الاستقلابية مثل الحمّاض الاستقلابي والعصبية، وتحدث العسرة التنفسية الناتجة عن أسباب لا رئوية بمعدل أقل من تلك المُسبّبة بالاضطرابات الرئوية [19].

يعتمد تشخيص سبب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة بشكل رئيسي على قياس معدل إشباع الأوكسجين باستخدام جهاز الأكسجة النبضي، وإجراء صورة أشعة للصدر بالإضافة إلى التحاليل المخبرية مثل تعداد الدم الكامل والبروتين C التفاعلي C-reactive protein (CRP)، وإجراء مزرعة جرثومية للدم بالإضافة إلى قياس غازات الدم الشريانية، وإنّ تشخيص سبب العسرة التنفسية ضروري جداً لاختلاف التدابير العلاجية بين كل حالة وأخرى [22]، ويمثّل (الجدول 1) ملخصاً عن أشيع أسباب العسرة التنفسية [23].

الجدول 1 – أسباب العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة [23]

سبب العسرة التنفسية	العمر الحملي	زمن البدء بعد الولادة	مدة استمرار الحالة	عوامل الاختطار	المسبب	أبرز الموجودات الشعاعية في صورة الصدر

الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد	تحدث لدى جميع الأعمار الحملية	تبدأ مباشرة بعد الولادة وحتى ساعتين منها	حتى 72 ساعة	الذكور، وإصابة الأم بالربو أو السكري الحملي	بقاء السوائل ضمن الرئة	فرط في توسع الرئة، وانصباب الجنب
متلازمة الضائقة التنفسية	الخدج	مباشرة بعد الولادة	تبعاً لشدة الحالة	عوز العوامل الفعّالة على السطح ونقص تطور الرئة	الذكور وإصابة الأم بالسكري الحملي	مظهر الزجاج المغشّى، ونقص في تمدد الرئة
متلازمة استنشاق العقي	المولودين بتمام العمر الحملي أو بعده	مباشرة بعد الولادة	تبعاً لشدة الحالة	تهيج الرئة أو انسدادها	تلوث السائل الأمينوسي بالعقي	كثافات ريشية الشكل، وزيادة في انتفاخ الرئة
ارتفاع الضغط الرئوي المستمر	لدى جميع الأعمار الحملية	خلال 24 ساعة	تبعاً لشدة الحالة	فشل تكيف الدوران الدموي مع البيئة خارج الرحم	إصابة الأم بالسكري الحملي أو البدانة،	صورة صافية دون أي موجودات مميزة

					والولادة القيصرية	
الإنتانات	لدى جميع الأعمار الحملية	يمكن أن يحدث مبكراً خلال 1–3 يوماً، أو متأخراً خلال 5–14 يوماً	تبعاً لشدة الحالة	استنشاق السائل الأمينوسي الحاوي على عامل ممرض	تمزق الأغشية، الحمى لدى الأم، ووجود مستعمرات المكورات العقدية من النمط B	ارتشاحات رئوية
الأمراض القلبية الخلقية	لدى جميع الأعمار الحملية	تبعاً لشدة الحالة	حتى تمام تدبير الحالة	شذوذات جينية	شذوذات بنوية تؤثر على نقل الدم المؤكسَج	صورة طبيعية، أو قد تُبدي ضخامة قلبية أو احتقان رئوي أو انصباب جنب في الحالات الشديدة
رُتِبَت الأسباب تبعاً لشيوعها من الأكثر وحتى الأقل.						

1-1-1. أسباب العسرة التنفسية غير الرئوية

a. **تشوهات السبل الهوائية:** وتشمل هذه التشوهات انسداد الأنف، ورتق المنعر choanal atresia، وتضيق الأنف Nasal stenosis، وصغر الفك micrognathia، ومتلازمة بيير روبن وهي إحدى تشوهات الحنك

Pierre Robin anomaly، وتضيق أو رتق الحنجرة laryngeal stenosis or atresia، رتق الرغامى Tracheal atresia، كيسة ضمن الحنجرة، شلل الحبال الصوتية Vocal cord paralysis [19].

b. **الأمراض القلبية الوعائية:** تشكّل آفات القلب الخلقية أبرز الأسباب القلبية الوعائية المؤدية إلى العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة مثل رباعي بوفالو tetralogy of Fallot (TOF)، وفتحة القلب بين الأذنينتين Atrial septal defect (ASD)، وبقاء القناة الشريانية مفتوحة Patent ductus arteriosus (PDA), وفتحة بين البطينين Ventricular septal defect (VSD)، وانقلاب مواقع الشرايين الكبرى (الشريانان الرئوي والأبهر)، حيث تحدث هذه الآفات الخلقية لدى نحو 6–8 مولوداً في كل 1000 ولادة حية، وإنّ أبرز المظاهر السريرية المرتبطة بها الزرقة المركزية، والحمّاض الاستقلابي غير المفسّر، وتسرع التنفس أو بطء التنفس، ويشير وجود نقص الأكسجة غير المستجيب لإمدادات الأوكسجين 100% إلى وجود آفات قلبية خلقية لا رئوية [19، 24].

c. **الاضطرابات الدموية:** تشمل الاضطرابات الدموية عدداً من الحالات الطبية أبرزها فقر الدم، واحمرار الدم Polycythemia، وانحلال الدم الشديد severe hemolytic disease، ونقص حجم الدم hypovolemia، وميتهيموغلوبينيَّة الدَّم الوراثية hereditary methemoglobinemia [19].

d. **الأمراض الإنتانية:** مثل تجرثم الدم وإنتان الدم، والتهاب السحايا، ويُعدّ التهاب السحايا لدى حديثي الولادة مرضاً خطيراً مرتبطاً بنسبة مراضة ومواتة عالية، ويحدث لدى حديثي الولادة بنسبة 40–58% في البلدان النامية، [25].

e. **الأسباب الاستقلابية:** تشمل الأسباب الاستقلابية المؤدية إلى العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة نقص غلوكوز الدم، ونقص كالسيوم الدم، وفرط مغنيزيوم الدم بالإضافة إلى فرط أو نقص صوديوم الدم [19].

f. **أسباب صدرية:** يمثّل خلل التنسج الهيكلي Skeletal dysplasias أبرز الأسباب الصدرية المؤدية إلى العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة، وهو عبارة عن مرض وراثي يصيب الجهاز الهيكلي [19].

g. **أسباب أخرى متفرقة يمكن أن تؤدي إلى العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة:** الاختناق Asphyxia، الحماض، انخفاض أو ارتفاع حرارة الجسم، حيث يمكن أن تنخفض حرارة الجسم عن المجال الطبيعي (36.5 وحتى 37.5 C^o) لدى حديث الولادة بسبب تبخر السائل الأمينوسي، كما أنّ وجود الوليد في بيئة محيطة باردة يسهم بزيادة انخفاض الحرارة [26].

يحدث انخفاض الحرارة لدى الخدج بنسبة أكبر من المولدين لدى تمام الحمل وذلك لارتفاع نسبة مساحة سطح الجسم إلى الوزن، ولعدم تطور الطبقة القرنية البشروية، وانخفاض نسبة الشحوم تحت الجلد، بالإضافة إلى الاستجابة القابضة للأوعية غير الثابتة والتي تمنع حدوث تقبض وعائي كافٍ يمنع خسارة الحرارة، وعادةً ما يرتبط انخفاض حرارة الوليد مع زيادة خطر حدوث عسرة تنفسية شديدة، حيث يؤدي انخفاض حرارة جسم الوليد إلى زيادة استهلاك الأوكسجين، وزيادة تقبض الأوعية الدموية الرئوية، كما تؤدي إلى نقص في تحرر العوامل الفاعلة على السطح ذات التراكيز المنخفضة أساساً لدى الخدج [26].

1-1-2. أسباب العسرة التنفسية الرئوية لدى حديثي الولادة

تتضمن أبرز وأشيع أسباب العسرة التنفسية رئوية المنشأ لدى حديثي الولادة ما يلي [19]:

- الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد Transient Tachypnea of Newborn (TTN).
- متلازمة الضائقة التنفسية Respiratory Distress Syndrome (RDS).

وستتضمن الأقسام الآتية الحديث بالتفصيل عن كلٍّ من هذه الأسباب، وآلياتها الإمراضية، وإحصائياتها، وتشخيصها، وتدبيرها.

2- الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد

تُعدّ الزلة التنفسية العابرة لدى الوليد أشيع مسببات الضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة حيث تمثّل السبب في 40% من مجمل حالات الضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة [6، 27-29]، وتتميز TTN بكونها إمراضية حميدة ومحدودة بذاتها، ويمكن أن تحدث لدى حديثي الولادة بأي عمر حملي، وعادةً ما تبدأ أعراضها خلال الساعات الأولى بعد الولادة، وتحديداً خلال ساعتين منها، وتستمر حتى 24-72 ساعة [27، 28، 30].

وُصِفَت TTN لأول مرة عام 1966 من قِبَل Avery، والذي عرّفها بأنها التظاهر السريري لتأخر تصفية السوائل الجنينية من الرئة لدى الولادة [28]، حيث يُعدّ تأخر تصفية السوائل من الرئة بعد الولادة المّسبّب الرئيسي لها، ما يؤدي إلى حدوث وذمة رئوية تؤثر سلباً على التبادل الغازي في الرئتين، ويؤدي إلى حدوث أعراض الضائقة التنفسية المختلفة من تسرع في التنفس والسحب بين الأضلاع، وتوسع الأنف وغيرها، ولذلك عُدَّت TTN من إمراضيات البرانشيم الرئوي [6، 28، 29]، ولكن نظراً لعدم وجود أي اختبارات وتشاخيص نوعية لـTTN، فإنّ تشخيصها بشكل دقيق يمثّل معضلة لدى مقدمي الرعاية الصحية لحديثي الولادة [27].

2-1- الوبائيات والإحصائيات المتعلقة بـTTN

يتراوح معدل حدوث TTN بين 4 و5.7 لكل 1000 ولادة حيّة في الدول ذات الدخل المرتفع، أما في الدول ذات الدخل المتوسط كالهند، فيرتفع هذا المعدل ليبلغ 13 لكل ولادة حيّة [30]. ويتناسب بشكل عام معدل الإصابة بـTTN عكساً مع العمر الحملي، حيث تحدث TTN لدى نحو 10% من المولودين بين الأسبوعين 33 و34 من الحمل، وتنخفض هذه النسبة حتى 5% لدى المولودين بين الأسبوعين 35 و36، وتصبح أقل من 1% لدى المولودين بتمام العمر الحملي [27]، وإنّ نسبة انتشار TTN لدى الخدج أعلى من ذلك، ولكنّ ارتفاع نسبة الإمراضيات الأخرى التي قد تسبب الضائقة التنفسية أدى إلى عدم تحديد نسبة حدوث TTN لدى الخدج بدقة [31].

2-2- آلية TTN الإمراضية

تعتمد نجاة حديث الولادة وبقاءه على قيد الحياة بعد فصله عن المشيمة على قدرة الرئتين على التبادل الغازي، وحتى تتمّ عملية التبادل الغازي بعد الولادة بشكل صحيح، يخضع الجنين أثناء التحضّر للولادة إلى العديد من التغيرات الديناميكية والمعقدة لضمان تكيّف الجنين مع الحياة خارج الرحم عقب الولادة، ومن أبرز التغييرات التي تحدث على مستوى الرئتين وتتيح حدوث التبادل الغازي بشكل صحيح [31]:

- تعزيز قدرة الرئتين على التنفس المستمر Establishment of continuous breathing.
- انتفاخ الأسناخ الرئوية alveolar distension.
- تصفية السائل الرئوي Clearance of lung fluid.
- إفراز العوامل الفعّالة على السطح Secretion of surfactant.
- نقص مقاومة الأوعية الدموية الرئوية، وزيادة الجريان الدموي الرئوي.

  Fall in pulmonary vascular resistance and an increase in pulmonary blood flow.
- توقف التحويلة من اليمين إلى اليسار على مستوى الأذينين القلبيين، متبوعاً بإغلاق القناة الشريانية PDA.

  Cessation of right to left shunting at the atrial and ductal levels followed by closure of the ductus arteriosus.

تحدث TTN بشكل أساسي نتيجة تأخر رئتيّ الجنين في تصفية السائل الذي يملأ الرئتين في الرحم، حيث تُملَىء رئتا الجنين في الرحم بسائل مفرَزٍ بشكل فعّال من الظهارة الرئوية يتيح نمو الرئتين، واللّتان تتلقيان أقل من 10-15% من مجمل النتاج القلبي حيث يحدث التبادل الغازي لدى الجنين بشكل رئيسي عبر المشيمة [20].

يحوي السائل الموجود ضمن الرئتين تركيزاً مرتفعاً من شوارد الكلور Cl^-، وتركيزاً منخفضاً من شوارد الصوديوم Na^+ والبيكربونات، وذلك مقارنة مع السائل الأمينوسي، وينشأ هذا السائل ومكوناته الشاردية نتيجة الإفراز الفعّال لشوارد

Cl^- من قِبَل الخلايا الظهارية الرئوية من النمط الثاني، ما يؤدي إلى انتشار منفعل لشوارد Na^+ و خروج الماء عبر قنوات الماء Aquaporin (AQP) إلى الفراغ السنخي [27، 31].

إنّ هذا السائل الذي يملأ رئتي الجنين ضروريٌ من أجل نمو وتطور الرئتين في المرحلة الجنينية، وقد وُجِدَ أنّ كمية السائل الرئوي الجنيني يتناسب مع نمو وتطور الرئتين [31]، حيث يحافظ هذا السائل على تمدد الرئتين لدى مستوىً مناسب ما يحفّز نمو الرئتين، وقد لُوحِظَ أنّ الغالبية العظمى من الأمراض والتشوهات التي تسبب نقص تنسج الرئتين، تؤدي إلى إنقاص حجم السائل ضمن الرئتين أثناء المرحلة الجنينية ما يؤثّر على مدى تمدد الرئتين [32، 33]، وعلى العكس من ذلك، يؤدي احتباس هذا السائل ضمن رئتي الجنين إلى فرط تنسج الرئتين وفرط تمددهما [31].

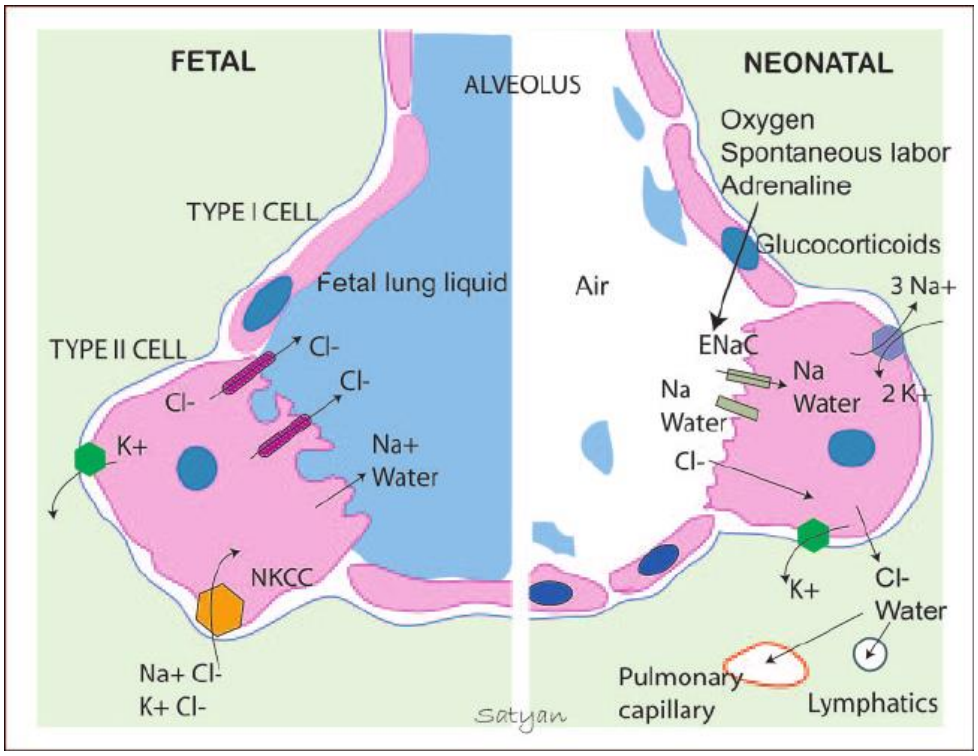
يمكن تفسير دور السائل ضمن الرئتين في ضمان تطورهما بشكل سليم من خلال زيادة الضغط ضمن الرئتين ليصبح أعلى بنحو 1–2 ملم زئبقي من ضغط السائل الأمينوسي، ما يضمن تطور الرئتين بشكل صحيح، كما يسهم هذا الفرق بين الضغطين ضمن الرئة والسائل الأمينوسي في خروج السائل عبر الرغامى ومن ثمّ عبر البلعوم الفموي، ليُبتَلَع أو يُلفَظ إلى السائل الأمينوسي، ومن ثمّ يسهم فرق الضغط هذا في الحفاظ على حجم السائل في الرئتين أثناء المرحلة الجنينية [31].

ولكن مع حين اقتراب نهاية الحمل وحتى اللحظات الأولى من بدء المخاض ومع ولادة الجنين، يجب أن يُزَال نحو 100 مل من السائل من الفراغات السنخية (ضمن الأسناخ الرئوية) ليحلّ مكانه الهواء لتحدث عملية التبادل الغازي عبر الرئتين، كما يزداد الجريان الدموي الرئوي ليحقق التروية الدموية اللازمة للرئتين وللتهوية [20]، ويُعتقَد أنّ الآلية الرئيسية في إزالة هذا السائل من الرئتين تتضمن التقاط شوارد الصوديوم epithelial Na+ channels (ENaC) من قِبَل الظهارة التنفسية وانتشاره إلى ضمنها، ما يؤدي إلى عكس التدرج الحلولي osmotic gradient، ومحفّزاً عود امتصاص الماء وشوارد الكلور الموجودة في هذا السائل من قِبل الخلايا الرئوية من النمط الثاني، وتُعدّ مستقبلات AQP5 هي المسؤولة بشكل رئيسي عن عود امتصاص الماء إلى داخل الخلايا الرئوية من النمط الثاني، وتؤدي هذه

الآلية إلى امتصاص نحو 35% من مجمل السائل الموجود ضمن الرئتين خلال الأيام الأخيرة من الحمل وقبل المخاض [29، 31].

يزداد تركيز الستيروئيدات السكرية والهرمونات الدرقية في نهاية الحمل ما يفعّل ENaC لدى الجنين، كما أنّ الشدة الناتجة عن المخاض تزيد تفعيل وزيادة التعبير عن هذه القنوات من خلال زيادة إفراز الابينفرين لدى الجنين، وفي المحصلة تنعكس عملية إفراز السائل إلى الفراغ بين الأسناخ، إلى امتصاص هذا السائل وتصفيته من الفراغ بين الأسناخ إلى الفراعات الخلالية الرئوية (الشكل 7) [31، 33]، وتؤدي هذه العملية إلى تصفية نحو 35% من مجمل السائل الموجود ضمن الرئتين عقب المخاض الفعّال، ويُزال السائل الذي امتُصّ إلى الفراغات الخلالية الرئوية عبر الدوران الرئوي الدموي واللمفاوي، وذلك خلال 2–6 ساعة بعد الولادة، حيث يسهم استمرار ارتفاع الإبينيفرين وزيادة ضغط الأوكسجين المفاجيء عقب الولادة إلى تسريع امتصاص السائل الموجود ضمن الرئتين، وبما أنّ دخول الأوكسجين إلى الرئتين لا يحدث سوى عقب خروج رأس الوليد أثناء الولادة، وبدء عملية التنفس عبر الرئتين، فإنّ الفعالية التنفسية بعد حدوث الولادة تؤدي الدور النهائي والأهم والأبرز في تصفية السائل الموجود في رئتي الجنين [33]، حيث يؤدي دخول الأوكسجين إلى اختلاف ضغط الأسناخ الرئوية المملوءة بالهواء عن الضغط الخلالي وضغط الأوعية الدموية، ما يحفّز امتصاص السائل الرئوي بشكل أسرع عبر الظهارة إلى داخل الخلايا، وتؤدي الفعالية التنفسية هذه والبكاء إلى إزالة ما تبقى من السائل الموجود ضمن الرئتين (الشكل 7) [6، 29].

وبالإضافة إلى آلية امتصاص السائل ضمن الرئتين عبر تفعيل ENaC، فإنّ كمية صغيرة من هذا السائل تُزَال بواسطة الضغط المهبلي أثناء الولادة وقوى Starling والتي تؤدي إلى خروج كمية صغيرة من السائل الذي يملأ الرئتين عبر الرغامى ومن ثمّ البلعوم الأنفي [20].



(الشكل. 7) يبيّن هذا الشكل في الجانب الأيسر منه عملية إفراز السائل إلى الفراغ بين الأسناخ الرئوية أثناء المرحلة الجنينية، حيث يُلاحَظ إفراز شوارد الكلور من الخلايا الرئوية من النمط الثاني إلى الفراغ بين الأسناخ الرئوية، ما يؤدي إلى انتقال شوارد الصوديوم بشكل منفعّل إلى هذا الفراغ مصحوبة بالماء.

بينما يبيّن الجانب الأيمن من هذا الشكل عملية امتصاص السائل إلى داخل الخلايا الرئوية من النمط الثاني، حيث تبدأ آلية الامتصاص هذه بدخول شوارد الصوديوم عبر ENaC، متبوعة بدخول شوارد الكلور بشكل منفعل، ودخول الماء، ومن ثمّ يُنقَل هذا السائل بواسطة اللمف والدوران الرئوي إلى الدوران الدموي العام، ويُلاحَظ أعلى الشكل دور الإبينيفرين والأوكسجين، والمخاض والستيروئيدات السكرية في زيادة التعبير عن ENaC.

إنّ السبب الرئيسي المؤدي إلى تأخّر امتصاص السائل الموجود ضمن الرئتين في إمراضية TTN غير مفهوم بدقة بعد، ولكن هنالك عدة تفسيرات مقترحة لتفسير هذا التأخّر، وأبرزها:

2-2-1. نقص العمر الحملي والخداجة

هنالك عدة عوامل مرتبطة بنقص العمر الحملي والخداجة والتي قد تؤدي إلى تأخر امتصاص السائل ضمن الرئتين بعد الولادة ومن ثم حدوث TTN، وأبرزها:

- بنية الرئة غير النضاجة: يرتبط نقص العمر الحملي والخداجة ببنية غير ناضجة للرئة، ما يؤدي إلى تأخر امتصاص السائل الموجود ضمن الرئتين بعد الولادة [20، 34].
- نقص التعبير عن ENaC: يبلغ التعبير عن ENaC في ظهارة الأسناخ الرئوية حده الأعظمي لدى تمام فترة الحمل، ومن ثمّ فإنّ الخدج ذوي قدرة أقل لإزالة السوائل من الرئة بعد الولادة [19، 27، 34].
- نقص تركيز الإيبنيفرين لدى الخدج: إنّ نقص تركيز الإيبينفرين يؤثّر سلباً على التعبير عن ENaC، كما يمنع تثبيط قنوات الكلور ما يؤثّر سلباً على تثبيط إفراز شوارد الكلور، وهذا يؤخّر من امتصاص السائل ضمن الرئتين بعد الولادة مؤدياً إلى TTN [33].

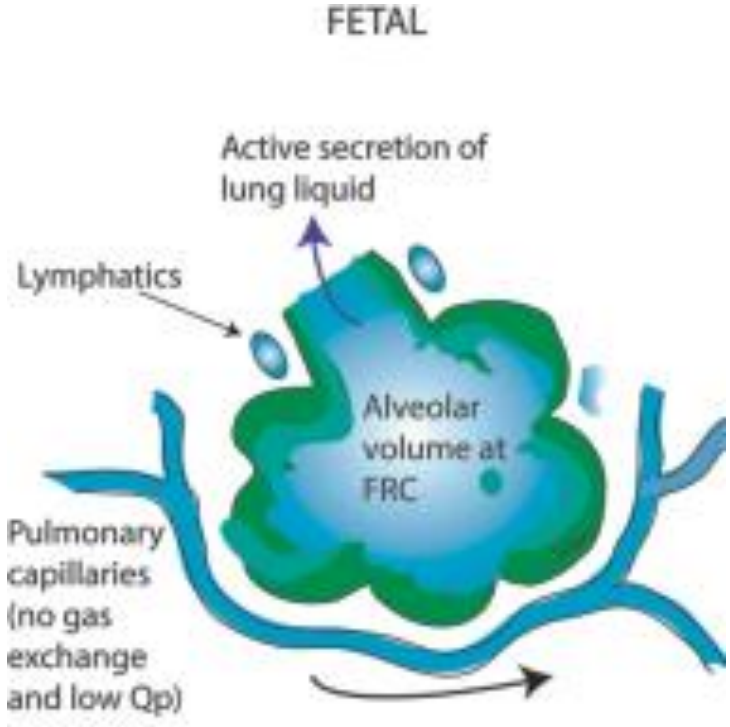
2-2-2. غياب المخاض العفوي

يؤدي غياب المخاض العفوي، كما في حالة الولادة القيصرية، إلى حدوث TTN بسبب نقص إفراز الإبينيفرين المحرّض بالشدة لدى حدوث المخاض العفوي ما يؤثّر على التعبير عن ENaC مؤدياً إلى نقص التعبير عنها، بالإضافة إلى أنّ غياب المخاض العفوي يعني غيابَ الضغط المهبلي أثناء الولادة الطبيعية والذي يؤدي إلى خروج السائل الذي يملأ الرئتين عبر الفم، ما يؤثر سلباً على قوى الضغط أثناء الولادة والتي تسهم بإزالة جزء بسيط من السائل ضمن الرئتين أثناء الولادة [31].

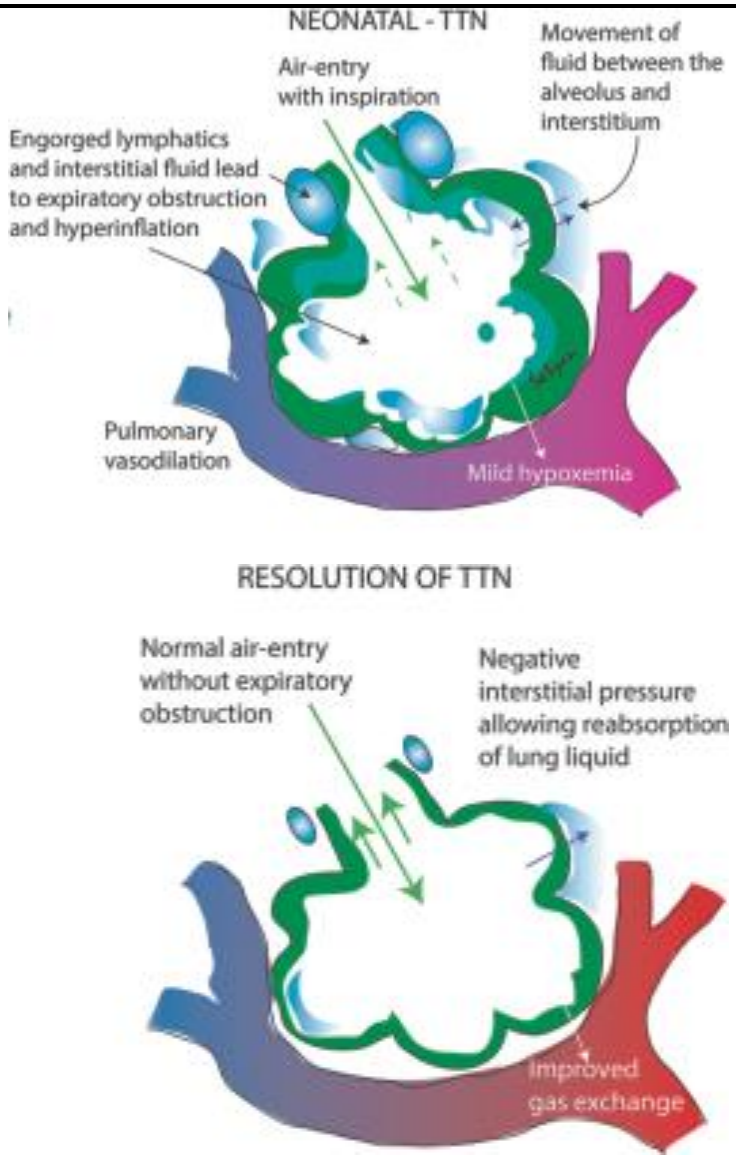
2-2-3. زيادة حجم السائل الموجود ضمن الرئتين عن الحجم الطبيعي

يزداد إفراز السائل ضمن الرئة من نحو 1.5 مل/كغ/سا في منتصف الحمل، ليصل حتى 5 مل/كغ/سا في نهاية الحمل تقريباً، ليصبح حجم الرئة 20-30 مل/كغ مقترباً من السعة الثُمالية الوظيفية (السعة الوظيفية المتبقية)

functional residual capacity (FRC) [31]، وهو الحجم الطبيعي المتبقي في الرئتين بعد زفير منفعل وطبيعي [35]، وإنّ زيادة حجم السائل ضمن الرئتين، كما يحدث في حالة ارتشاف السائل الأمينوسي (حتى مع غياب ارتشاف العِقي) [33]، يؤدي تلقائياً إلى زيادة حجم السائل الذي سيدخل الفراغ الخلالي بعد تهوية الرئة وامتلائها بالهواء بعد الولادة، ما يؤدي إلى زيادة الضغط الخلالي بشكل كبير مسبباً ارتداد السائل المُمتَص مرةً أخرى إلى خارج الخلايا الرئوية، وتجمعه في الفراغات الهوائية ضمن الأسناخ الهوائية، حيث كما أُشيِر سابقاً إلى أنّ الهواء المُستَنشَق يرفع الضغط ضمن الفراغات الهوائية في الأسناخ الرئوية مؤدياً إلى حدوث مدروج ضغط بين الأسناخ الرئوية والفراغات الخلالية والأوعية الدموية، مسبباً انتقال السائل الذي يملأ الفراغات الهوائية، من هذه الفراغات وعبر الظهارة التنفسية إلى الخلايا الرئوية (الشكل 8) [31].



(a)



(الشكل. 8) يمثّل الجزء (a) وجود السائل ضمن الرئتين في المرحلة الجنينية، والذي يحافظ على FRC، كما يُلاحَظ عدم مشاركة الرئتين في التبادل الغازي في هذه المرحلة.

يمثّل الجزء (b) حالة TTN الناتجة عن زيادة حجم السائل ضمن الرئتين، ولذلك لدى حدوث الشهيق ودخول الهواء، يزداد حجم السائل المنزاح الذي يدخل الفراغ الخلالي ما يؤدي إلى زيادة الضغط ضمن هذا الفراغ وانتقال السائل مرة أخرى إلى الفراغ السنخي، ما يؤدي إلى تثبيط عملية الزفير، وفرط تهوية الرئة ونقص الأكسجة.

يمثّل الجزء (c) تدبير حالة TTN، حيث يُلاحَظ حدوث ضغط سلبي ضمن الفراغ الخلالي مؤدياً إلى انتقال السائل ضمن الرئتين من الفراغ السنخي إلى الفراغ الخلالي، ومحسناً من التبادل الغازي.

2-2-4. ارتفاع تركيز ثنائي ميثيل الأرجنين غير المتناظر Asymmetrical dimethylarginine (ADMA)

أوكسيد النتريك Nitric Oxide (NO) جذر حر غازي، ينتج من L-arginine بتفاعل أنزيمي متواسط بأنزيم اصطناع NO synthase (NOS)، ويؤدي NO أدواراً فيزيولوجية ومَرَضية عديدة على مستوى الرئة، كما يتمتع بخصائص موسعة وعائية وموسعة قصبية أيضاً، وكذلك في الجريان الدموي الرئوي والاستجابة المناعية في الرئة [36]، كما وُجِدَ أنّ NO ينظّم التوتر المحرّك الوعائي الرئوي pulmonary vasomotor tone [31]. يسهم ازدياد تركيز NO في الرئتين لدى الجنين خلال المرحلة الجنينية في تقليل إنتاج السائل الرئوي، ولكن نظراً لبقاء السائل ضمن الرئتين في TTN، أُشيرَ إلى احتمالية تثبيط تأثير NO لدى حديثي الولادة المصابين بـTTN [31]، وقد دُرِسَت العوامل التي قد تسهم في تثبيط NO، وُوجِدَ أنّ ثنائي ميثيل الأرجنين غير المتناظر ADMA قد يؤدي دوراً في ذلك [31، 36].

يُفرَز ADMA من خلايا البطانة الوعائية، وهو من مضاهيات الـL-arginine قوية التأثير، ويُعدّ تثبيط ADMA الانتقائي لـNOS أبرز وظائفه، حيث يثبط عبر هذه الآلية اصطناع اصطناع NO، ومن ثمّ قد يسهم في الآلية الإمراضية لـTTN، وقد أشار Isik وزملاؤه إلى ارتفاع تركيز ADMA لدى حديثي الولادة المصابين بـTTN مقارنةً بالأصحاء، كما انخفض تركيزه مع تراجع الحالة وشفائها تلقائياً، ما يشير إلى دوره في إمراضية TTN [36].
وبالإضافة إلى TTN، فقد وُجِدَ أنّ تركيز ADMA يرتفع في العديد من الإمراضيات الرئوية الأخرى مثل ارتفاع الضغط الرئوي pulmonary hypertension (PH) [36].

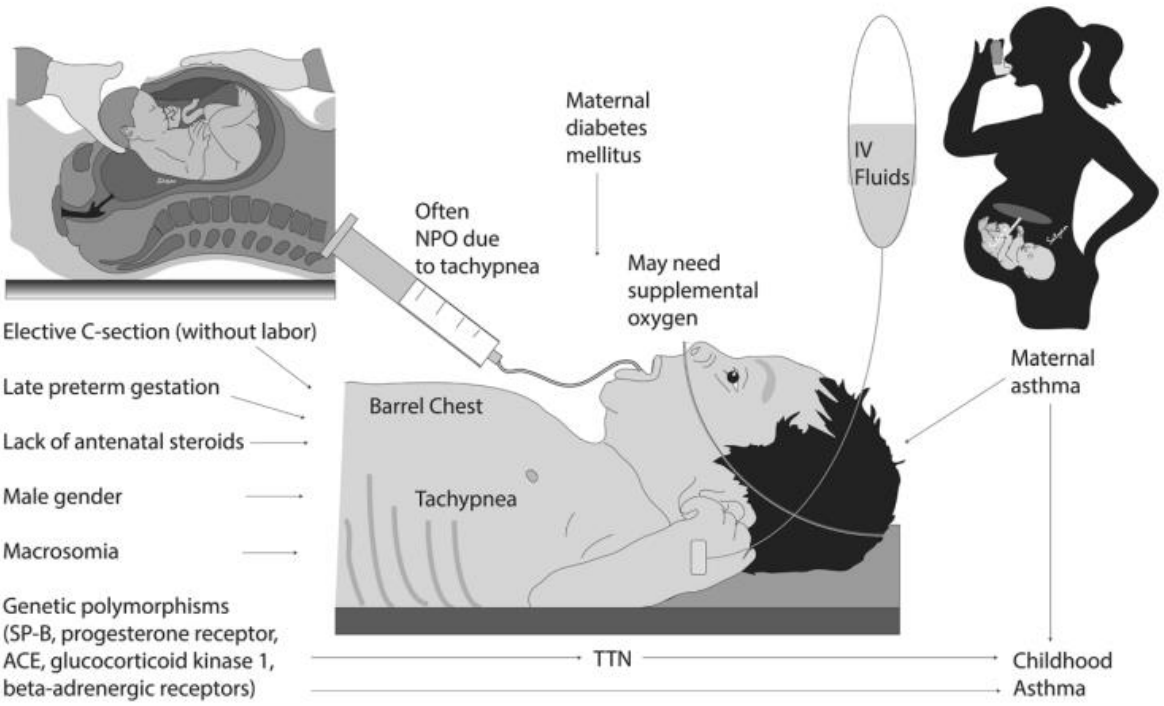
2-2-5. نقص الجهد التنفسي لدى حديث الولادة

تتميز الأنفاس الأولى لحديث الولادة بكونها تتضمن شهيقاً عميقاً وقصيراً متبوعاً بطور زفيري طويل بسبب الإغلاق الجزئي للحنجرة، وهذا ما يُعرَف بفرملة الزفير expiratory braking، الذي يُلاحَظ أثناء بكاء الطفل بعد ولادته مباشرة.

يؤدي هذا الشهيق العميق والقصير بعد الولادة مباشرة إلى توليد ضغط شهيقي لتسهيل تصفية السائل الرئوي، ومن ثمّ فإنّ نقص الجهد التنفسي لدى حديثي الولادة المتمثّل بضغط شهيقي أقلّ من الطبيعي يؤدي إلى نقص تصفية السائل الرئوي الجنيني، ومن ثمّ زيادة اختطار الإصابة بـTTN [31].

2-3- عوامل اختطار TTN

يمثّل (الشكل 9) أبرز عوامل اختطار TTN المتعلقة بالأم والجنين [31].



(الشكل. 9) عوامل اختطار TTN.

2-3-1- الولادة القيصرية

وُجِدَ أنّ الولادة القيصرية تزيد من اختطار الإصابة بالعديد من الإمراضيات التنفسية لدى حديثي الولادة بما فيها TTN، سواءً أُجريَت قبل بدء المخاض العفوي أو بعده، أي أنّ حدوث المخاض لا يحمي من حدوث TTN، ولكن غياب المخاض كلياً يزيد من اختطار الإصابة بـTTN، حيث وُجِدَ أنّ خطر الإصابة بـTTN لدى المولودين ولادة قيصرية يتضاعف بنحو 2-6 أضعاف وذلك لدى المقارنة مع المولودين ولادة طبيعية [37]. يرتبط أيضاً العمر الحملي

الذي أُجريَت القيصرية خلاله مع معدل حدوث TTN، حيث وُجِدَ أنّ القيصريات الانتخابية التي تُجرَى بين الأسبوعين 37 و38 من الحمل تترافق مع خطر أعلى للإصابة بـTTN وذلك لدى المقارنة مع القيصريات التي تُجرَى بعد الأسبوع 39 من الحمل [6، 27، 29، 31، 37]، وهنالك عدة عوامل متعلقة بالولادة القيصرية قد تسهم في زيادة اختطار الإصابة بـTTN [29، 37]:

2-3-1-1. نقص تركيز الإيبنفرين المُفرَز

إنّ غياب المخاض يؤدي إلى نقص تركيز الإيبنفرين المُفرَز ما يؤدي إلى نقص في تفعيل ENaC، ونقص في تثبيط قنوات الكلور الشاردية، ما يؤدي إلى نقص امتصاص السائل الرئوي الجنيني [29، 37].

2-3-1-2. زيادة حجم السائل الرئوي الجنيني وحجم السائل الخلالي

وُجِدَ زيادة في حجم السائل الرئوي الجنيني، وحجم السائل الخلالي لدى المولودين ولادة قيصرية، كما وُجِدَ أنّ متوسط حجم الغاز ضمن الصدر أقل لدى المولدين ولادة قيصرية 19.7 مل/كغ مقابل 32.7 مل/كغ في الولادة الطبيعية.

2-3-1-3. تأثير التخدير

قد تؤثر أدوية التخدير المستخدَمَة على الوظيفة التنفسية للجنين، ما يجعله أكثر عرضة للإصابة بالإمراضيات التنفسية بما فيها TTN، كما تؤثر على تمدد الأسناخ الرئوية والأوعية الدموية الرئوية، ما يؤثر على إنتاج وامتصاص وتصفية السائل الرئوي.

2-3-1-4. الإمراضيات المرافقة

عادةً ما تُجرى القيصريات للسيدات ذوات الإمراضيات التي قد تؤثر على الحمل والولادة كالسكري الحملي، وارتفاع الضغط الشرياني، حيث يؤدي ارتفاع الضغط إلى زيادة إنتاج السائل الرئوي الجنيني.

2-3-2. الربو لدى الأم

يؤثر الربو على نحو 17% من السيدات الحوامل حول العالم، وبالإضافة لكونه يزيد من مضاعفات الحمل، فإنّه يزيد اختطار الإمراضيات التنفسية لدى الجنين بما فيها TTN [29، 31، 38]، حيث يؤدي الربو إلى تغييرات على مستوى المشيمة مرتبطة بالجنس تسبب تعديلاً في سبل نقل الإشارة الخاصة بالستيروئيدات السكرية وخصوصاً الكورتيزول الضروري لتطور الرئة لدى الجنين، وتحريض تمايز الخلايا المنتجة للعوامل الفعّالة على السطح، وتقليل ثخانة الحواجز بين الأسناخ الرئوية [38].

تبدي المشيمة لدى الإناث تعبيراً أقل عن المستقبلات المثبطة للستيروئيدات القشرية، وتعبيراً أكبر عن المستقبلات المفعّلة للستيروئيدات القشرية، ما يؤدي إلى حساسية أكبر للكورتيزول في المشيمة ما يؤثر على تطور الرئة لدى الجنين، وذلك لدى المقارنة مع الذكور [38].

2-3-3. السكري الحملي

يُعدّ السكري الحملي أحد أبرز عوامل الاختطار المؤدية إلى الإصابة بالإمراضيات التنفسية لدى حديثي الولادة، بما فيها TTN، حيث ترتفع نسبة الإصابة بهذه الإمراضيات ضعفين وحتى ثلاث أضعاف لدى أطفال الأمهات المصابات بالسكري الحملي، وذلك لدى المقارنة مع أطفال الأمهات غير المصابات بالسكري الحملي [39].

يرفع السكري الحملي من اختطار الولادة الباكرة المتأخرة، والتي ترتبط مع زيادة اختطار الإصابة بـTTN، ومن ثمّ يزيد السكري الحملي اختطار إصابة حديثي الولادة بـTTN [39]، كما يُنقِص السكري الحملي من احتمالية حدوث مخاض عفوي وولادة طبيعية، أي يزيد من الحاجة للولادة القيصرية ما يزيد من خطر TTN [40].

يُنقِص ارتفاع الغلوكوز المصلي لدى الأم أثناء فترة الحمل من نمو ونضج الرئتين، ويقلل من قدرة الرئتين على امتصاص السائل الرئوي الجنيني في نهاية الحمل، ومن ثمّ من الضروري ضبط ارتفاع الغلوكوز المصلي أثناء الحملي لتجنب الإصابة بالإمراضيات التنفسية المختلفة مثل TTN [40].

2-3-4. الجنس الذكري

يبدي حديثي الولادة الذكور معدلات مواتة، ومعدلات إصابة بالإمراضيات التنفسية أعلى من الإناث، ولذلك يُشار للجنس الذكري على أنّه عامل اختطار للإصابة بـTTN [31، 41]، وهنالك عدة أسباب متعلقة بذلك، وأبرزها [41]:

a) وزن الجنين: يبدي الأجنة الذكور وزناً أعلى من الإناث في جميع مراحل الحمل، ومن ثمّ يبدي الذكور أسناخاً رئوية أكثر، ومساحة سطح سنخية أكبر، أي هنالك حجم سائل رئوي أكبر لدى الذكور مقارنة مع الإناث المماثلات بالعمر الحملي.
b) إفراز العوامل الفعّالة على السطح: تُفرَز العوامل الفعّالة على السطح في وقت أبكر لدى الإناث ما يعني تطوراً ونضجاً أسرع لرئة الأجنة الإناث.
c) التعبير عن ENaC: يبدي الأجنة الذكور تعبيراً أقل من الإناث عن ENaC ما يؤثر على امتصاص السائل الرئوي الجنيني في أخر الحمل وبعد الولادة.
d) تأثير الهرمونات الجنسية: تؤثر الهرمونات الجنسية على اختطار الإصابة بالإمراضيات التنفسية لدى حديثي الولادة، فقد وُجِدَ أنّ الأندروجينات تثبط إفراز العوامل الفعّالة على السطح، وتُنقِص من تطور الرئتين عن طريق خفض إفراز عامل النمو البشروي epidermal growth factor، وعامل النمو المحوّل بيتا transforming growth factor β1، كما تؤدي الأندروجينات إلى تأثير سلبي على تطور الخلايا السنخية.

2-3-5. الولادة الباكرة المتأخرة Late preterm infants

تُعدّ الولادة الباكرة المتأخرة من عوامل اختطار TTN، حيث تترافق عادةً مع نقص في إفراز العوامل الفعّالة على السطح، نتيجة قلة عدد الأجسام الصفائحية، كما تترافق مع نقص نضج الرئة بشكل عام، ونقص التعبير عن ENaC [29].

2-3-6. عوامل اختطار TTN أخرى

من العوامل الأخرى المتعلقة بالأم والتي تزيد من اختطار إصابة الجنين بـTTN التدخين المخدرات، بالإضافة إلى ارتفاع الضغط الشرياني وتمزق الأغشية الباكر [29].

أما العوامل المتعلقة بالجنين فتشمل الاختناق حول الولادة perinatal asphyxia، ودرجات مقياس Apgar منخفضة، والعملقة macrosomia [29]، حيث يبدي حديثي الولادة المصابين بالعملقة معدلاً أكبر للإصابة بـTTN لدى مقارنتهم مع حديثي الولادة ذوي الوزن الطبيعي [42]، وتُعرّف العملقة بولادة حديث ولادة بوزن أكبر من 4 كيلوغرام بغض النظر عن العمر الحملي، ويُشَار إلى هذه الحالة بأسماء أخرى مثل الطفل الكبير big baby، وضخم نسبة للعمر الحملي large for gestational age (LGA) [43].

2-4- تشخيص TTN

لا يوجد اختبار نوعي لتشخيص TTN، ولذلك يعتمد تشخيص هذه الإمراضية على استبعاد الإمراضيات الأخرى التي تؤدي إلى العسرة التنفسية وأبرزها RDS [27، 31]، وعادةً يُنتظَر مدة 6 ساعات بعد بدء أعراض العسرة التنفسية، فإذا استمرت هذه الأعراض [27]، أو في حال ازدادت الأعراض التنفسية شدةً فلابدّ من استبعاد الإمراضيات الأخرى [29]، ويتضمن عادةً تشخيص TTN أخذ التاريخ المرضي، وإجراء فحص سريري لتقييم الأعراض السريرية، وإجراء صورة شعاعية للصدر [44].

2-4-1. الفحص السريري والتاريخ المَرَضي

يشمل الفحص السريري تقييم الأعراض المرافقة عادةً للـTTN وأبرزها تسرع التنفس، أما التاريخ المَرَضي فيتضمن ملاحظة وجود عوامل اختطار للإصابة بـTTN كالجنس الذكري والولادة القيصرية، والولادة المتأخرة الباكرة [29، 31].

2-4-2. غازات الدم الشريانية Arterial blood gas (ABG)

تُعدّ دراسة غازات الدم الشريانية لدى حديثي الولادة ممّن يبدون أعراض العسرة التنفسية مهمة، نظراً لدورها في تحديد مدى فعالية التبادل الغازي، والتوازن الحمضي-الأساسي [29].

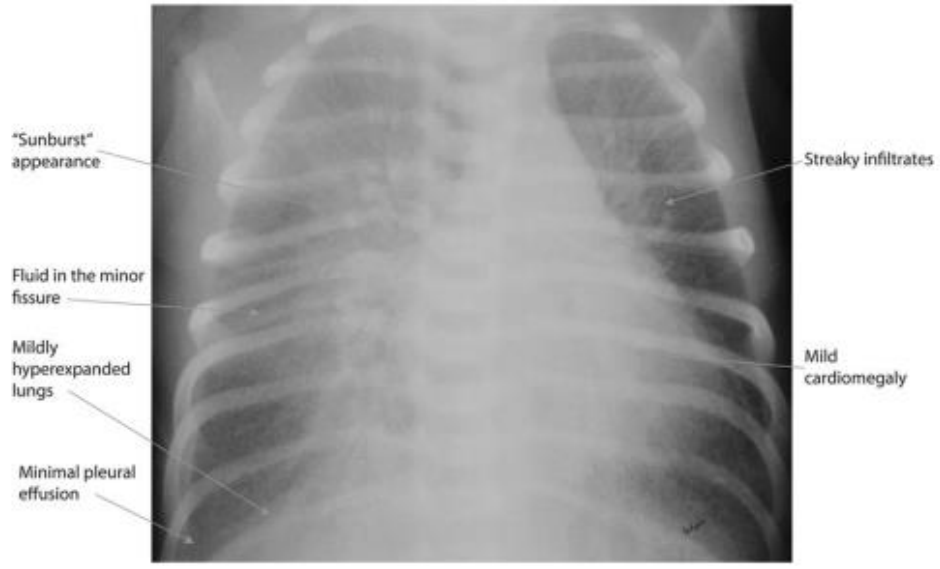
لا تؤدي عادةً TTN إلى نقص في التهوية، ومن ثمّ لا تؤدي إلى ارتفاع الضغط الجزئي لثنائي أوكسيد الكربون PCO2، ولذلك قد يكون ارتفاع PCO2 دليلاً على التعب أو الفشل التنفسي، أو دليلاً في مضاعفات مثل استراوح الصدر pneumothorax [29].

2-4-3- التشاخيص التصويرية

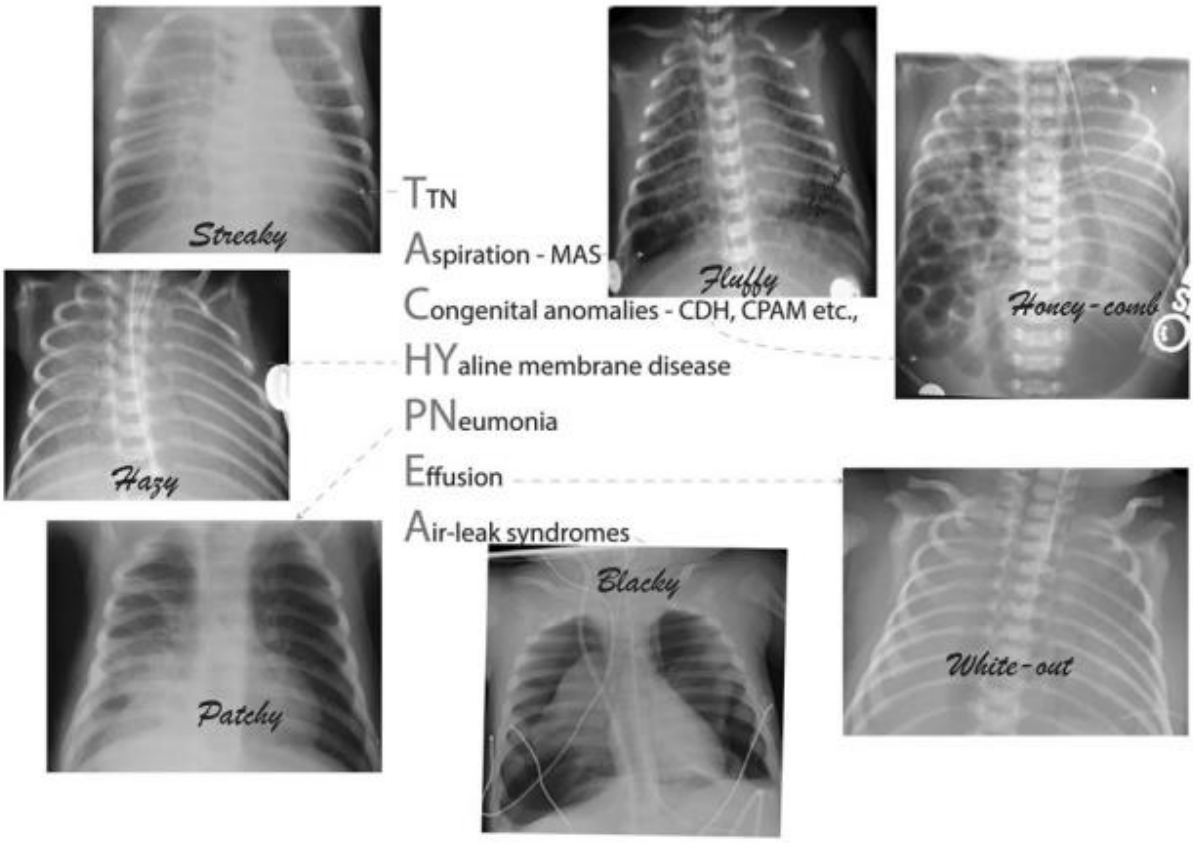
2-4-3-1. صورة الصدر الشعاعية

تُعدّ صورة الصدر الشعاعية أبرز معايير تشخيص TTN، حيث تبدي خطوطاً واضحة محيطة بالسرة الرئوية prominent perihilar streaking، والتي تشير إلى امتلاء واحتقان الأوعية الدموية الشعرية والأوعية اللمفاوية بالسائل الرئوي [29، 31]. يمكن أن تُظهِرَ صورة الصدرة الشعاعية الماء ضمن الرئتين بشكل عتامات خلالية رئوية مخططة منتشرة diffuse streaky pulmonary interstitial opacities، ووذمة في الحواجز بين فصوص الرئة، بالإضافة إلى وجود سائل ضمن الشقوق، كما يمكن أن يُلاحَظ فرط تهوية، ووجود سائل في الزاوية الضلعية الحجابية، أو انصباب جنب بسيط ويبيّن (الشكل 10) صورة شعاعية للصدر في حالة TTN [31].

وبالإضافة لما سبق قد تترافق صورة الصدر في حالة TTN مع ضخامة قلبية بسيطة أو انخفاض في الحجاب الحاجز أو فرط تمدد الرئة [29]. يبيّن (الشكل 11) مقارنة بين الموجودات الشعاعية في صورة الصدر في حالة TTN، والموجودات الشعاعية في الإمراضيات الأخرى المؤدية إلى العسرة التنفسية مثل الارتشاف كارتشاف العقي أو السائل الأمينوسي، وRDS، وذات الرئة، والعيوب الخَلقيّة مثل فتق الحجاب الحاجز الخلقي congenital diaphragmatic hernia، والانصباب ومتلازمات الهواء المُحتَجَز Air-leak syndromes مثل استراوح الصدر [31].



(الشكل. 10) صورة شعاعية للصدر في حالة TTN.



(الشكل. 11) مقارنة الموجودات الشعاعية في صورة الصدر بين إمراضية TTN، وغيرها من الإمراضيات المؤدية لأعراض العسرة التنفسية لدى حديثي الولادة.

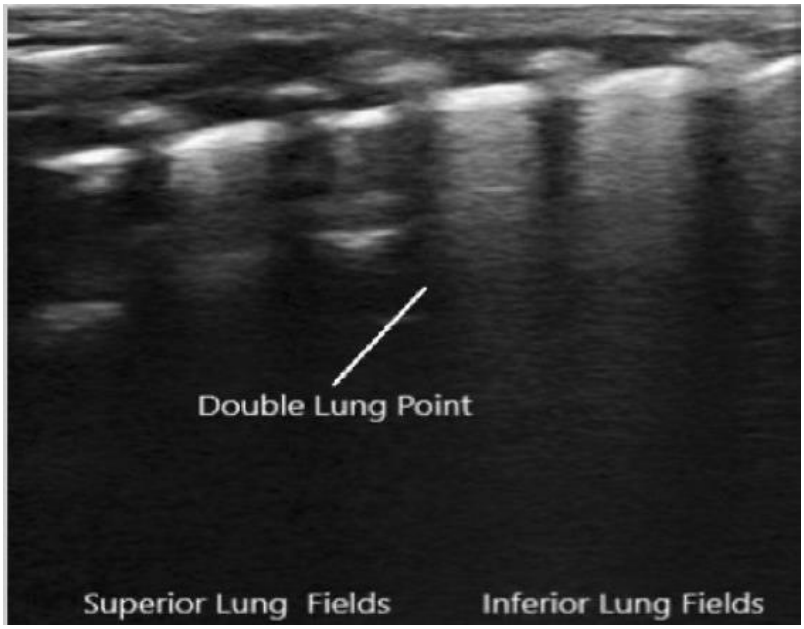
وعلى الرَغم من دور صورة الصدر الشعاعية في تشخيص TTN الكبير، ولكنها منخفضة الحساسية والنوعية في تمييز الوذمة الرئوية التي تُعدّ أبرز ما يميز TTN، كما أنّ نسبة التوافق في تشخيص TTN بين أخصائيي الأطفال وأخصائيي الأشعة بلغ 48% فقط. وبالإضافة إلى ذلك، فإنّ الأشعة السينية المستخدمة في صورة الصدر الشعاعية تعرض الوليد لخطر الأشعة المؤينة، ويبدي الولدان احتمالية أكبر للإصابة بالتأثيرات الضارة للأشعة وذلك لدى المقارنة بالبالغين، ويُفسّر ذلك بصغر حجم الجسم ما يعرّض أكثر من عضو للأشعة أثناء التصوير الشعاعي، بالإضافة إلى وجود الخلايا سريعة الانقسام، والتي تفتقر القدرة على إصلاح الـDNA الطافر، مما يعرضهم للإصابة بالإمراضيات المحرّضة بالإشعاع خلال المراحل اللاحقة في الحياة مثل الأورام الصلبة والأورام الدموية كابيضاض الدم [45، 46]. وُجِدَ أيضاً ازدياد التأثيرات الضارة للأشعة كلما نقص عمر الوليد، ومن ثمّ يبدي الخدج اختطاراً أكبر للتعرّض للتأثيرات الضارة للأشعة السينية، كما يزداد أيضاً اختطار الإصابة بالتأثيرات الضارة للأشعة كلما زاد عدد صور الأشعة المُجراة خلال فترة الإقامة بقسم العناية المركّزة الخاصة بحديثي الولادة، ولذلك برز دور الوسائل التصويرية الأخرى مثل إيكو الرئتين [45–47]، والواصمات الحيوية المخبرية.

2-4-3-2. إيكو الرئتين

بيّنت الدراسات جدوى استخدام إيكو الرئتين في تشخيص TTN وخصوصاً في الحالات الإسعافية، ويتميز بكونه طريقة دقيقة وغير متأينة، كما يتمتع بسهولة إجراءه [30]، وعُدّ الاختبار التشخيصي التصويري الأول لدى حديثي الولادة، بينما صُنّفَت صورة الأشعة السينية في المرتبة الثانية [46].

تمثّل علامة نقطة الرئة المزدوجة Double lung point (DLP) sign أبرز العلامات المُلاحَظَة لدى إجراء إيكو الرئتين في حالة TTN (الشكل 12)، حيث تظهر هذه العلامة نتيجة الاختلاف في طبيعة أو شدة إمراضية المناطق المختلفة في الرئتين، وعادةً ما يبدو الاختلاف هذا واضحاً بين المجالات الرئوية العليا التي عادةً ما تكون طبيعية المظهر الصدوي، وتتضمن خطوط B مكثقة قليلة، وبين المجالات الرئوية السفلى مفرطة الصدى hyperechoic التي تتمتع بخطوط B مكثقة كثيرة العدد. وقد أُشيرَ إلى دور هذه العلامة في تشخيص TTN، وحتى في مرحلتها

المبكرة [44، 47، 48]. وعلى الرَغم من أنّ DLP ذات قيمة تشخيصية في تشخيص TTN وتتمتع بنوعية تبلغ 98%، ولكن حساسيتها منخفضة وتبلغ 45.6%، ومن ثمّ فإنّ DLP غير كافية لوحدها في تشخيص TTN [44].



(الشكل. 12) علامة نقطة الرئة المزدوجة لدى إجراء إيكو الرئتين.

2-5- تدبير TTN

أُشيِرَ إلى ضرورة تدبير TTN حتى ولو كانت إمراضية محدودة بذاتها، حيث وُجِدَ في العديد من الدراسات علاقة بين الإصابة بـTTN لدى حديثي الولادة وتطور متلازمة الوزيز في الطفولة، كما يمكن أن تتطور إمراضية TTN ويسوء إنذارها لتؤدي إلى ارتفاع ضغط رئوي مستمر (ارتفاع ضغط شرايين الرئة) persistent pulmonary hypertension، أو احتباس الهواء ضمن الرئة، حيث يتطلب كليهما تهوية ميكانيكية [49، 50].

ويُصنّف تدبير TTN إلى تدبير داعم معتمد على الدعم التنفسي غير الغازي، وإلى تدبير دوائي يهدف إلى تسريع تصفية السائل ضمن الرئتين، كما يتضمن تدبير TTN تقليل كمية السوائل المقدمة إلى حديث الولادة لمنع زيادة حجم السائل ضمن الرئتين مما يسرّع من تصفيته [51].

2-5-1- المعالجة الداعمة Supportive care

يُعدّ علاج TTN علاجاً داعماً في المرتبة الأولى، نظراً لكونها حالة محدودة بذاتها، ويعتمد تدبيرها بشكل رئيسي على تأمين تهوية وأكسجة ملائمتين باستخدام طرق غير غازية، حيث يجب تأمين علاج تنفسي داعم باستخدام الأوكسجين للحفاظ على إشباع الأوكسجين الشرياني بشكل مناسب، إلى حين تصفية السائل الموجود ضمن الرئتين، واكتساب الوليد القدرة على التنفس بشكل طبيعي دون أي دعم تنفسي [51]، وينبغي قياس غازات الدم الشريانية بشكل متكرر، وفي حال أبدى الوليد انهياراً في المعاوضة، فلابدّ من تكرار صورة الصدر الشعاعية [29].

تتنوع خيارات الدعم التنفسي غير الغازي التي يمكن استخدامها لتأمين دعم تنفسي لحديثي الولاة المصابين بـTTN، ويعتمد تفضيل أحدها على شدة الأعراض السريرية التي يبديها حديث الولادة، بالإضافة إلى توافر المعدات اللازمة، وأبرز هذه الخيارات [49، 50، 52]:

2-5-1-1. القنية الأنفية ذات التدفق العالي High-flow nasal cannula (HFNC)

تؤمن HFNC مزيجاً غازياً دافئاً ورطباً عبر قنية أنفية، ويُقصَد بالتدفق العالي تدفقاً يعادل أو يفوق ليترين في الدقيقة Liters per Minutes، وتُعدّ هذه الطريقة هي المفضلة لدى الكادر التمريضي نظراً لسهولة استخدامها.

2-5-1-2. الضغط الهوائي الإيجابي المستمر Continuous positive airway pressure (CPAP)

تُعدّ طريقة CPAP أكثر الطرق المستخدمة في الدعم التنفسي غير الغازي لدى حديثي الولادة وخصوصاً الخدج، وقد بيّنت الدراسات فعاليتها في تحسين الأكسجة، وخفض مدة تسرع التنفس، وتقليل احتمالية الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية أو الدخول لوحدة العناية المركزّة الخاصة بحديثي الولادة [50، 52].

تعتمد آلية CPAP بشكل رئيسي على تأمين ضغط مع تدفق ثابت أو متغير للغاز ما يحافظ على بقاء السبل الهوائية مفتوحة باستمرار، مما يمنع حدوث انخماص الأسناخ الرئوية [49].

يمكن استخدام تقنية CPAP مع العديد من الأجهزة مثل القناع الوجهي، والقناع الأنفي، والبَرزة المخروطية prongs [49، 51].

2-5-1-3. التهوية باستخدام الضغط الإيجابي المتقطع عبر الأنف Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV)

تُعدّ NIPPV تقنية شبيهة بـCPAP، ولكنّها تختلف عنها بتزويد ضغط مرتفع مقارنة مع الضغط الإيجابي المستمر لدى فواصل زمنية معينة، وعادةً ما يُستعمَل القناع الأنفي أو البرزة المخروطية في إيصال التهوية [51]. وُجِدَ أنّ NIPPV تتفوق على CPAP من حيث خفض الحاجة إلى التنبيب الرغامي، بالإضافة إلى خفض احتمالية حدوث انقطاع التنفس لدى الخدج ذوي الأعمار الحملية الأقل من 32 أسبوعاً، كما تتفوق NIPPV من ناحية إنقاص حدوث الفشل التنفسي، وانقطاع التنفس، والحاجة إلى التنبيب الرغامي في الأعمار الحملية الأقل من 37 أسبوعاً [52].

2-5-2- العلاج الدوائي

2-5-2-1. المدرات

على الرَغم من الفائدة النظرية التي يمكن أن تبديها المدرات في تدبير TTN من حيث أنّها ترفع الضغط الحلولي ضمن الدوران ما يؤدي إلى سحب السوائل من الرئتين إلى الأوعية الدموية الرئوية واللمفية، فلم تبدِ المدرات أي فائدة في تدبير TTN سواء أُعطيَت فموياً، أو في حال إعطاء الفورسمايد وريدياً، حيث لم يفلح الفورسمايد في تعزيز عود امتصاص السائل الموجود ضمن الرئتين، كما لم يبدِ الفورسمايد أي تأثير على مدة أعراض TTN أو طول فترة الاستشفاء [29، 53].

2-5-2-2. منبهات (ناهضات) مستقبلات بيتا الأدرينالجية

برزت فكرة تقديم منبهات مستقبلات بيتا الأدرينالجية مثل الأدرينالين والسالبوتامول كعلاج دوائي في تدبير TTN من كون هذه الأدوية قد تسرّع تصفية السائل الموجود ضمن الرئتين، وقد افتُرِض ذلك نتيجة عدة دراسات على رئتي

البشر خارج العضوية الحية، وكذلك أبدت الدراسات على الحيوانات دور ناهضات بيتا في تسريع تصفية السوائل الرئوية، وبالإضافة إلى ذلك فقد بيّنت الدراسات على البالغين دور ناهضات بيتا في تسريع تصفية السوائل الرئوية الفائضة، ولكن يبدو أنّ هذه الأدوية لا تؤدي إلى الفائدة المرجوة منها في تدبير TTN لدى حديثي الولادة، كما أنها غير فعّالة في خفض مدة العلاج الداعم باستخدام الأوكسجين أو مدة الأعراض السريرية، ولكن يبدو أنّها تُنقِص قليلاً من مدة الاستشفاء [28، 29].

3- متلازمة الضائقة التنفسية

كانت تُعرَف RDS باسم مرض الأغشية الهيالينية Hyaline Membrane Disease (HMD)، وهي من أنماط إصابات الرئة الحادة التي تحدث لدى حديثي الولادة، وتمثّل RDS سبباً شائعاً للضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة، حيث تبدأ أعراضها خلال ساعات من الولادة، وعادةً ما تحدث مباشرة بعد الولادة [54–59].

تُعدّ RDS من الإمراضيات المرتبطة بالخداجة، حيث تحدث عادةً لدى الخدج ذوي العمر الحملي الأقل من 32 أسبوعاً وذوي الوزن الأقل من 1200 غ، ولكنّها لا تحدث لدى جميع الخدج، ويزداد تواتر الإصابة بـRDS مع تناقص العمر الحملي كما تزداد شدتها مع تناقص العمر الحملي، ومع ذلك فقد وثّقت حالات حدثت فيها RDS لدى حديثي الولادة مولودين بتمام الحمل، وكانت هذه الحالات تُشخّص خطئاً على أنّها TTN، ولكن مع تطور الفحوصات الشعاعية، والأخذ بعين النظر إمكانية إصابة حديثي الولادة بتمام الحمل بـRDS فأصبحت هذه الحالات تُشخّص بشكل صحيح على أنّها RDS [54–59].

3-1- وبائيات وإحصائيات حول RDS

تُعدّ RDS من أبرز الإمراضيات التي تصيب حديثي الولادة وخصوصاً الخدج، وقد بلغت نسبة الخداجة عام 2019 نحو 10.6% من مجمل الولادات الحية عالمياً، كما تشير التقديرات إلى ولادة 15 مليون خديج سنوياً، ونظراً لارتباط RDS بالخداجة فقد ارتفعت نسبة انتشار RDS عالمياً، ولكنّها أشيع وأكثر تواتراً في الدول منخفضة الدخل،

نظراً لارتفاع مستويات الخداجة في هذه الدول نظراً لسوء تغذية الأمهات، ومع ذلك فإنّ الإحصائيات الدقيقة لانتشار RDS في هذه الدول غير محددة بدقة بعد [54، 56، 58].

وعلى مستوى الولايات المتحدة، فيقدّر حدوث 24000 حالة RDS سنوياً، حيث عُدّت هذه الإمراضية أشيع اختلاطات الخداج في الولايات المتحدة، ويطوّر نحو 50% من حديثي الولادة المولودين بعمر حملي بين 26 و28 أسبوعاً RDS، وتنخفض هذه النسبة حتى 30% لدى المولودين بعمر حملي 30–31 أسبوعاً [56].

وعلى الرَغم من عدم وجود إحصائيات رسمية دقيقة حول معدل انتشار RDS في الجمهورية العربية السورية، فقد أشارت إحدى الدراسات التي أُجريَت على 460 حديث ولادة إصابة 9% منهم بـRDS، وبيّنت هذه الدراسة أنّ السبب الرئيسي للضائقة التنفسية لدى حديثي الولادة المشمولين في هذه الدراسات الإنتانات ومن ثمّ TTN [60].

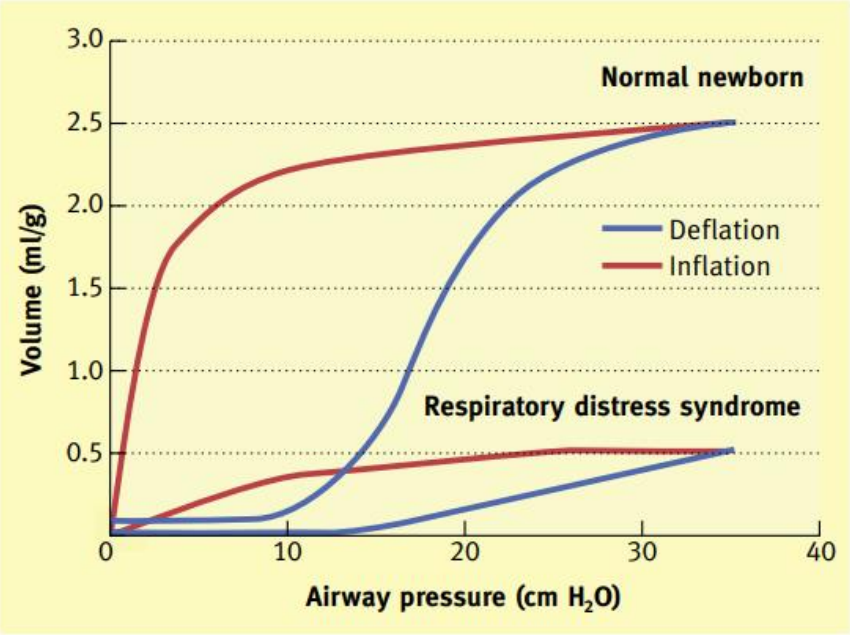
3–2– آلية RDS الإمراضية

من المعلوم أنّ السبب الرئيسي في RDS لدى الخدج هو الولادة الباكرة التي تحدث عادةً في أواخر الطور القنيويّ أو أوائل الطور الكيسي، وما يرافق ذلك من نقص تطور ونضوج الرئتين وخصوصاً الخلايا الرئوية من النمط الثاني، وما يرافق ذلك من نقص في إنتاج وإفراز العوامل الفعّالة على السطح، ومع ذلك تترافق RDS مع أذية رئوية غير مفهومة الأسباب بشكل جيد بعد، ويُعتقَد أنّ الشدة التأكسدية Oxidative Stress (OS) تؤدي دوراً في ذلك [61].

3–2–1. عوز العوامل الفعّالة على السطح

يُعدّ عوز العوامل الفعّالة على السطح السبب الرئيسي في إمراضية RDS، وينتج هذا العوز بشكل رئيسي عن قلة نضوج الخلايا الرئوية من النمط الثاني، ما يؤدي إلى نقص في كمية وفعالية العوامل الفعّالة على السطح المُفرّزة من هذه الخلايا. يبدأ عادةً إنتاج العوامل الفعّالة على السطح بين الأسبوعين 24 و28 من الحمل، وتصبح كميتها كافية خلال الأسبوع 35 من الحمل، ولذلك يزداد معدل حدوث RDS مع نقص العمر الحملي نظراً لنقص كمية العوامل الفعّالة المُفرَزة كلما نقص العمر الحملي. يؤدي عوز العوامل الفعّالة على السطح إلى غياب وظائفها المتمثّلة بزيادة

مطاوعة الرئتين، ومنع انخماص الأسناخ الرئوية في نهاية الزفير، بالإضافة إلى دورها في حماية الرئتين من الإصابات والإنتانات المُسبّبة بالأجسام الغريبة والعوامل الممرضة، ومن ثم يؤدي عوز العوامل الفعّالة على السطح إلى نقص في توسع الأسناخ الرئوية، ونقص في مساحة سطح الأسناخ الرئوية وعدم التوافق بين التهوية الرئوية والتروية الدموية، ويُلَاحَظ في (الشكل 13) نقص مطاوعة الرئتين نتيجة عوز العوامل الفعّالة على السطح في RDS، ويُقدّر تركيز العوامل الفعّالة على السطح في حالة RDS بنحو 10 مغ/كغ، بينما في الحالة الطبيعية فيبلغ تركيز العوامل الفعّالة على السطح نحو 100 مغ/كغ [58، 62].

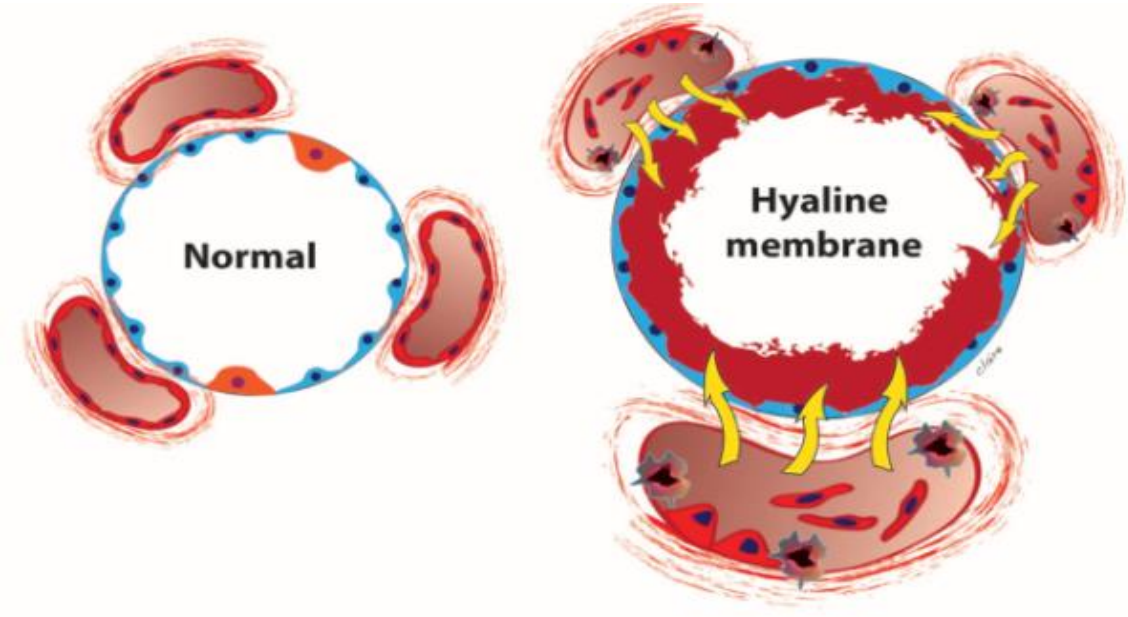


(الشكل. 13) مقارنة مطاوعة الرئتين بين حديث ولادة غير مصاب بـRDS، وحديث ولادة مصاب بـRDS، حيث يُلَاحظ انخفاض مطاوعة الرئة في حالة RDS نتيجة عوز العوامل الفعّالة على السطح.

يسبب نقص مطاوعة الرئتين انخفاض الضغط السلبي الضروري لإتاحة دخول الهواء إلى الرئتين، بينما يسبب انخماص الأسناخ الرئوية غير المغطاة بكمية كافية من العوامل الفعّالة على السطح نقص سطح الرئة ونقص التبادل الغازي، ونتيجة ذلك يقتصر التبادل الغازي على البنى القصيبية الانتهائية وجدران الأقنية السنخية غير الملائمة أساساً لعملية التبادل الغازي، كما ينقص الحجم المدي، ويزداد الجهد التنفسي، وتنخفض التهوية الرئوية ما يؤدي إلى فرط

ثنائي أكسيد الكربون، ونقص الأكسجة وحماض تنفسي وكذلك حماض استقلابي، ويؤدي الحماض إلى توسع وعائي محيطي، وتقبض وعائي رئوي، ما يسبب تحويل الجريان الدموي الرئوي من اليمين إلى اليسار عبر الرئة المنخمصة، وتحويل الجريان الدموي خارج الرئوي عبر القناة الشريانية المفتوحة والثقبة البيضوية [58، 62].

يؤثر نقص الأكسجة سلباً على الخلايا الرئوية، كما يؤدي إلى تنخّر الخلايا السنخية والقصبية وخلايا البطانة الوعائية، ويؤدي اعتلال الأوعية الدموية إلى تسرب البلازما إلى داخل الفراغات السنخية، ونشوء طبقات من الفيبرين والخلايا المتنخرة الناتجة عن الخلايا الرئوية من النمط الثاني (الأغشية الهيالينية) على طول سطح القنوات السنخية والقصيبات المجردة جزئياً من بطانتها الطبيعية (الشكل 14)، وتتميز هذه الحالة بقلة العدلات وكثرة اللمفاويات على عكس متلازمة الضائقة التنفسية الحادة لدى البالغين (ARDS)، وعلى الرَغم من تشكل الأغشية الهيالينية في RDS فإنها لا تُعدّ خاصية مميزة لها، حيث يمكن أن تتشكل هذه الأغشية في أي حالة مؤدية إلى اعتلال البطانة الوعائية والخلايا الظهارية كالإنتانات مثلاً [58، 62].



(الشكل. 14) تشكّل الأغشية الهالينية في RDS بسبب الأذية الوعائية المؤدية إلى تسرّب البلازما إلى الفراغات السنخية، وتراكم الفيبرين والخلايا المتنخرة على طول سطح القنوات السنخية والقصيبات المجردة جزئياً من بطانتها الطبيعية.

يعيق توضع الأغشية الهيالينية مرور الأوكسجين من الفراغات السنخية إلى الدوران الدموي الرئوي عبر الأسطح التنفسية، وفي المراحل النهائية من إمراضية RDS، لا يُلاحظ توضع الهواء سوى في القصبات الهوائية والقصيبات المتوسعة، بينما تبدو بقية البرانشيم الرئوي خاليةً من الهواء [58].

3-2-2- الشدة التأكسدية

تشير الأدلة إلى دور الشدة التأكسدية في الفيزيولوجية الإمراضية لـRDS [61، 63]، وتُعرّف الشدة التأكسدية بأنّها حالة مرضية يختل فيها التوازن بين جذور الأوكسجين الحرة Reactive Oxygen Species (ROS) ومضادات الأكسدة، حيث يزداد تركيز ROS على حساب مضادات الأكسدة إلى حد يؤدي إلى أذية خلوية [64]، كما تُعرّف على أنّها اختلال التوازن بين إنتاج واستهلاك ROS [65]، ويشير مصطلح ROS إلى فوق أكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide (H_2O_2) وهو ما يُعرَف بالماء الأوكسجيني، وجذور الهيدروكسيل hydroxyl radicals (•OH)، وجذور فوق الأكاسيد Superoxide radicals ($O_2^{\bullet-}$)، وأوكسيد النتريك nitric oxide (•NO)، وثنائي أوكسيد النتروجين nitrogen dioxide (NO_2•) وغيرها، حيث تُنتَج هذه المركبات شديدة التفاعل وغير الثابتة خلال التفاعلات الاستقلابية ضمن المتقدرات، وتُعدّ نواتج وسيطة في هذه التفاعلات [63، 65].

تؤدي ROS بتراكيزها المنخفضة أو المعتدلة وظائفاً فيزيولوجية متنوعة، مثل اصطناع بعض البنى الخلوية، كما تؤدي دوراً في وظيفة الجهاز المناعي للتخلص من العوامل الممرضة، حيث تصطنع البالعات ROS وتخزنها، تمهيداً لتحريرها أثناء وجود عوامل ممرضة. وبالإضافة إلى ذلك، تؤدي ROS دوراً في العديد من سبل نقل الإشارة الخلوية [63، 64].

تؤثّر زيادة تراكيز ROS أثناء الشدة التأكسدية سلباً على العديد من البنى الخلوية مثل الأغشية الخلوية واللبيدات، والبروتينات، والبروتينات الشحمية، وDNA، فعلى سبيل المثال، تؤدي زيادة جذور الهيدروكسيل إلى فوق أكسدة اللبيدات، مما يؤدي إلى تشكل المالون دي ألدهيد malondialdehyde (MDA)، ومركبات الدايين المقترنة conjugated diene compound، وهي مركبات سامة للخلية وذات تأثير مطفّر [64].

ونظراً لكون تفاعلات ROS عبارة عن سلسلة من تفاعلات الجذور الحرة، فإنّ فوق أكسدة اللبيدات تنتشر بشكل سريع لتأثّر على كمية كبيرة من الجزيئات اللبيدية، كما تؤثر الشدة التأكسدية على البروتينات مؤدية إلى تعديلات في تهيؤاتها (شكلها النوعي الوظيفي)، مما يؤدي إلى فقدان أو انخفاض فعاليتها الأنزيمية [64].

تثبط مضادات الأكسدة Antioxidants عملية الأكسدة، وتُقسَم مضادت الأكسدة إلى داخلية المنشأ، أو خارجية المنشأ تُعطَى من مصدر خارجي لعلاج الحالات المرضية المرتبطة مع الشدة التأكسدية، وتتمثل وظيفة مضادات الأكسدة الرئيسية بتعديل الكمية الفائضة من ROS لحماية الخلايا من التأثيرات الضارة المسببة بـROS [63].

تتضمن أبرز مضادات الأكسدة داخلية المنشأ فوق أوكسيد الديسموتاز superoxide dismutase (SOD)، والكاتالاز Catalase، وفوق أوكسيد الغلوتاتيون glutathione peroxidase، والأنزيم المُرجِع للغلوتاتيون glutathione reductase، أما أبرز مضادات الأكسدة خارجية المنشأ فتتضمن فيتامين C، وفيتامين E، والحموض الفينولية، والسيلينيوم والزنك وغيرها [63].

أشار Saugstad عام 1988 إلى أنّ العديد من إمراضيات الخدج وحديثي الولادة تحدث بسبب OS، مثل خلل التنسج القصبي الرئوي (BPD)، والنزف داخل القحف intracranial hemorrhage، والقناة الشريانية المفتوحة (PDA)، وتترافق هذه الإمراضيات مع أعراض مختلفة تبعاً للعضو الأكثر تأثراً بالجذور الحرة، ووُجِدَ فيما بعد أنّ OS تؤدي دوراً في RDS [63].

يبدي الخدج عرضة أكبر لتطور الشدة التأكسدية لديهم وما يرافقها من إمراضيات مختلفة، وذلك لعدة أسباب (الشكل 15):

1) الانتقال من بيئة داخل الرحم منخفضة الأكسجة إلى الوسط الخارجي مرتفع الأكسجة: يُعدّ الرحم بيئة منخفضة الأكسجة حيث يبلغ ضغط الأوكسجين الجزيئي نحو 20–25 ملم زئبقي، وتبلغ نسبته في هذه البيئة 3–5% فقط، بينما يبلغ الضغط الجزيئي للأوكسجين خارج الرحم نحو 100 ملم زئبقي، وتبلغ نسبته في الهواء المحيطي 21%، ما يجعلها بيئة مرتفعة الأكسجة، وعلى الرَغم من ضرورة انخفاض الأكسجة ضمن الرحم لإتاحة تطور

الرئتين بشكل مناسب، ولكنّها تؤدي إلى إمراضيات إذا ما اقترنت مع الخداجة، وذلك لأنّ الانتقال من وسط منخفض الأكسجة إلى وسط مرتفع الأكسجة يحرّض إنتاج ROS، ونظراً لعدم تطور الرئتين الكافي لدى الخدج، فإنهما غير معدتين بعد لتدبير ارتفاع الأوكسجين المفاجئ والجذور الحرة المتولدة [63، 66].

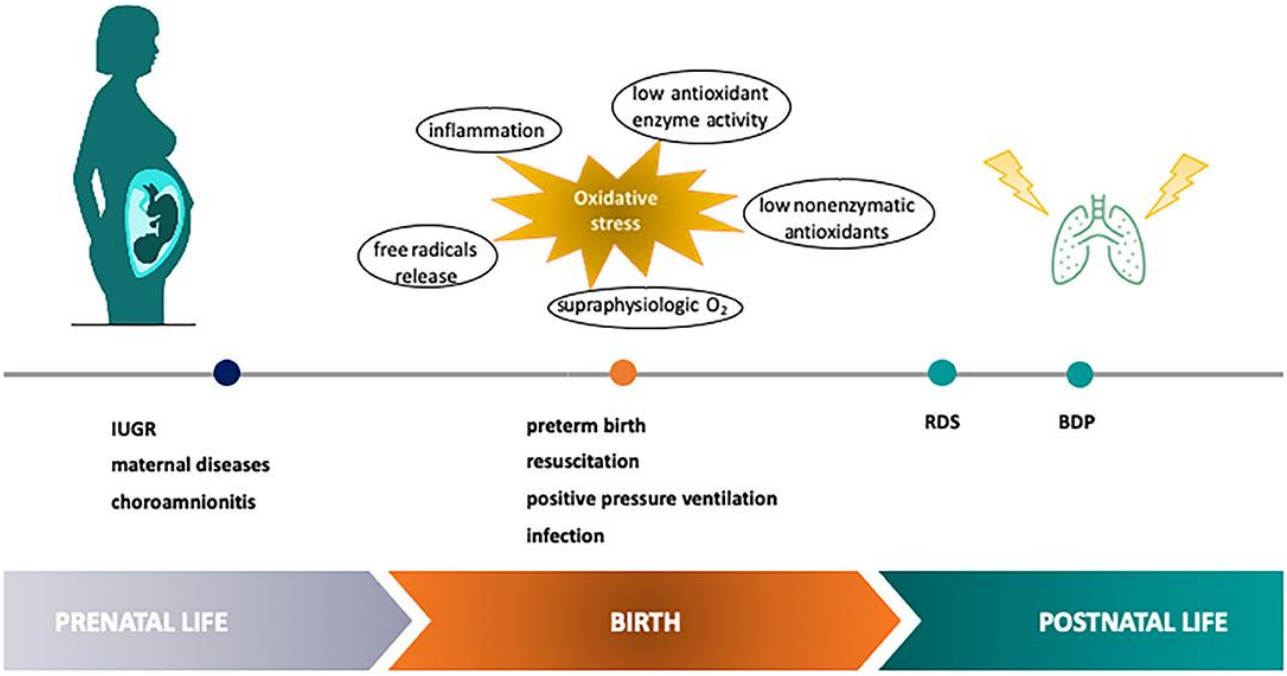
2) الإنتانات: يُعدّ حديثي الولادة وخصوصاً الخدج أكثر عرضة للإصابة بالإنتانات نظراً لعدم تطور جهازهم المناعي بشكل كافٍ، ووُجِد علاقة وثيقة بين الإصابة بالإنتانات وOS، حيث تتحرر كمية كبيرة من الجذور الحرة من الخلايا المناعية أثناء استجابتها المناعية لوجود العوامل الممرضة، ما يؤدي إلى أذيات خلوية نتيجة الجذور الحرة بحد ذاتها، ونتيجة السيتوكينات المتحررة أثناء الاستجابة الالتهابية، كما تؤدي هذه السيتوكينات إلى توليد المزيد من الجذور الحرة ما يزيد من الأذية الخلوية المُسببة بـOS [63، 67].

3) عوز الأنظمة المضادة للأكسدة: يبدي الخدج عوزاً في الأنظمة المضادة للأكسدة داخلية المنشأ لديهم، حيث يُحرَّض إنتاج مضادات الأكسدة لدى الأجنة خلال الأسابيع الأخيرة من الحمل، وتحديداً خلال أخر 4–6 أسابيع من الحمل، تمهيداً لانتقال الجنين إلى البيئة خارج الرحم وعالية الأكسجة بعد الولادة، كما تزداد الفعالية الأنزيمية لمضادات الأكسدة مثل SOD والكاتالاز خلال هذه الأسابيع من الحمل بنسبة 150–200%. يبدي أيضاً الخدج انخفاضاً في تركيز مضادات الأكسدة المكتسَبة من الأم، حيث تُكتَسب مضادات الأكسدة هذه خلال الثلث الثالث من الحمل، ولذلك يُلاحظ انخفاض تراكيز فيتامين E، وبيتا كاروتين، والميلاتونين والترانسفيرين وSOD لدى الخدج، والتي تُعدّ جميعها من مضادات الأكسدة، ما يجعل الخدج أكثر عرضة لـOS [61، 63، 67، 68].

4) الحاجة إلى الدعم التنفسي باستخدام الأوكسجين لدى عدم قدرة الوليد على التنفس بشكل جيد عقب ولادته: تُعدّ RDS أحد أشيع الأسباب التي تتطلب استخدام الدعم التنفسي باستخدام التهوية الميكانيكية، ويحرّض استخدام التهوية الميكانيكية سبل نقل الإشارة الالتهابية بالإضافة إلى تحريض إعادة نمذجة السبل الهوائية،

كما تؤدي إلى زيادة تشكيل الجذور الحرة، وتسبب التهوية الميكانيكية أيضاً أذية ميكانيكية للرئتين [61، 63، 67].

5) تراكيز عالية من الحديد الحر: يبدي حديثي الولادة تراكيزاً أعلى من الحديد الحر مقارنةً مع الأطفال، ما يزيد لديهم من تفاعل فينتون والذي يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من جذور الهيدروكسيل السامة، والتي تُعدّ أقوى العوامل المؤكسدة في الأنظمة البيولوجية [61، 68، 69]. وبالإضافة إلى ذلك، تؤدي بعض الإمراضيات المترافقة مع نقص الأكسجة مثل RDS إلى ارتفاع إضافي لتركيز الحديد الحر في البلازما، حيث يرتبط عادةً الحديد الحر مع الفيريتين والترانسفيرين، ولكن لدى حدوث نقص الأكسجة، يتحرر الحديد من الفيريتين والترانسفيرين ليصبح حراً في البلازما، ليدخل حينها بتراكيز أعلى في تفاعل فينتون، مما يؤدي أخيراً إلى أذيات خلوية [69].



(الشكل. 15) أبرز الأسباب التي تجعل الخدج أكثر عرضة للإصابة بالشدة التأكسدية ومن ثمّ RDS.

أما عن العلاقة بين الشدة التأكسدية وإمراضية RDS، فيمكن تلخيصها في النقاط التالية [4، 63، 70]:

a) يؤدي عوز العوامل الفعّالة على السطح المترافق عادةً مع RDS دوراً في الشدة التأكسدية، نظراً لتمتّع هذه العوامل بخصائص مضادة للأكسدة، كما تتداخل الجذور الحرة مع وظيفة العوامل المُفرَزَة محدودة الكمية، ما يؤثر سلباً على وظيفة هذه العوامل الفعّالة على السطح [70].
b) تسبب زيادة الأكسجة بعد الولادة إلى فرط إنتاج الجذور الحرة، ونقص في إنتاج مضادات الأكسدة، ما يؤدي إلى أذية الخلايا الظهارية السنخية والوعائية.
c) تحرّض الشدة التأكسدية التعبير عن السيتوكينات الداعمة للالتهاب مثل IL-6، وIL-8 والتي تؤدي إلى أذية خلوية، كما تفرز الخلايا المناعية المحرّرة وخصوصاً الوحيدات والعدلات جذور الأوكسجين الحرة، وأنزيمات حالّة للبروتينات، والتي تؤدي إلى أذية الأوعية الدموية الدقيقة، مما يؤدي إلى زيادة نفوذية الأوعية الرئوية وهذا من الخصائص المميزة لإمراضية RDS [61].

ومن ثمّ تترافق إمراضية RDS مع نقص في نضج الرئتين، وعوز العوامل الفعّالة على السطح، والشدة التأكسدية ما يؤدي إلى أذية خلوية.

3-2-2-1- واصمات الشدة التأكسدية

هنالك عدة واصمات للشدة التأكسدية سواء تلك الناتجة عن الشدة التأكسدية والتي تؤدي إلى أذية خلوية، أو مضادات الأكسدة التي يشير تناقص تركيزها إلى اختلال التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة، وأبرز هذه الواصمات:

3-2-2-1-1. واصمات فوق أكسدة اللبيدات

تمثّل اللبيدات أبرز الجزيئات البيولوجية التي تتأثر بالشدة التأكسدية، حيث يمكن أن تتأكسد أو تتكلوَر (يرتبط بها الكلور chlorinated)، أو يُضَاف لها النتريت بواسطة مجال واسع من الجذور الحرة، وتُعدّ فوق أكسدة اللبيدات

Lipid peroxidation (LPO) عملية معقدة تتضمن تشكّل مركبات متنوعة بكميات مختلفة، وهي أكثر تفاعلات الجذور الحرة المعروفة والمدروسة، وتُعرّف بكونها أكسدة للحموض الدسمة غير المشبعة ما يؤدي إلى تشكيل بيروكسيدات لهذه المركبات المُؤكسَدَة [71].

تتفاعل منتجات فوق أكسدة اللبيدات مع البروتينات الموجودة في أغشية الخلايا مؤدية إلى تشكيل مركبات لبيدية بروتينية، كما تتشكل الألدهيدات بسبب فوق أكسدة اللبيدات مثل MDA، الذي يمثّل أبرز واصمات فوق أكسدة اللبيدات، حيث تعبر هذه المركبات عبر الأغشية البيولوجية لتؤدي إلى أذية الـDNA، وتُعدّ مركبات ذات سمية خلوية ومطفّرة، ومسرطنة، وسنتحدث في الفصل الثالث من هذه الأطروحة بشكل مفصّل عن MDA [71–73].

ومن منتجات فوق أكسدة اللبيدات حمض الكوروسوليك Corosolic acid (CRA)، الذي وُجِدَ أنّه يزيد من الشدة التأكسدية عبر تواسطه العديد من سبل نقل الإشارة ما يؤدي إلى اضطراب في العديد من التفاعلات البيولوجية [71].

3-2-2-1-2. واصمات أكسدة البروتينات

تشكّل البروتينات هدفاً للجذور الحرة الناتجة عن الشدة التأكسدية، حيث تؤدي أذية البروتينات إلى تشكّل عدة مركبات أبرزها منتجات أكسدة البروتينات المتقدمة advanced oxidation protein products (AOPPs)، وهي عبارة عن مركبات تتضمن بروتينات مرتبطة مع بعضها تصالبياً، وتختلف عن تجمعات البروتينات التي تنتج بسبب الروابط ثنائية الكبريت، وتنتج AOPPs بسبب الشدة التأكسدية، وتتسبب بزيادة الاستجابة الالتهابية [74]، وقد وُجِدَ ارتفاع في تركيز هذه المركبات في حالة RDS، ولُوحِظَ ارتفاع تراكيزه مع زيادة شدة RDS والحاجة للتهوية الميكانيكية [70].

3-2-2-1-3. واصمات أكسدة DNA

تؤدي الشدة التأكسدية وما ترتبط بها من زيادة في إنتاج الجذور الحرة إلى أذية تأكسدية لجزيئات DNA ضمن نُوى الخلايا، وإنتاج العديد من المركبات التي تُستخدَم للكشف عن هذه الأذيات، وأبرز هذه المركبات 8-هيدروكسي-2'-الغوانيزين منزوع الأوكسجين 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG) الذي يتشكل من تفاعل جذور

الهيدروكسيل الحرة مع ثمالات الغوانيزين منزوع الأوكسجين، ويُعدّ هذا المركب أبرز المركبات التي تُستخدَم في تحديد الأذية التأكسدية للـDNA [70، 75].

ويُعدّ تشكّل مركب 8-OHdG عملية مهمة في التطفير وتنشؤ الأورام، وفي العديد من الإمراضيات الأخرى، حيث يسبب وجود 8-OHdG ضمن طيقان الـDNA إلى استبدال GC بـTA بدلاً من GC، كما يؤدي هذا المركب دوراً في الوظيفة الخلوية، بالإضافة إلى دوره في تقصير طول القُسيمات الطرفية telomere shortening في أطراف الصبغيات، ما يؤدي إلى قِصَر عمر الخلايا [75]، كما وُجِدَ ارتفاع في تركيز 8-OHdG في حالة RDS، وتزداد تراكيزه طرداً مع ازدياد شدة RDS [10، 70].

3-2-2-1-4. مضادات الأكسدة

يمثّل SOD أكثر مضادات الأكسدة فعالية، وأكثرها معايرة لدى دراسة الحالة المضادة للأكسدة في الإمراضيات المترافقة مع الشدة التأكسدية، حيث يحفّز تشكّل جزيئتين بدءاً من أيون فوق الأوكسجين وهما الماء الأوكسجيني والأوكسجين الجزيئي، وقد وُجِدَ أنّه يؤدي هذه الوظيفة ضمن وخارج الخلايا، ومن ثمّ يحمي DNA والأغشية الخلوية من الأذية المُسبّبة بالجذور الحرة [76]، ويشكّل أنزيمياً مهماً لضمان صحة الوظيفة التنفسية، وتؤدي نقص تراكيزه إلى أذية رئوية نتيجة فرط الأكسجة، وقد وُجِدَ نقص في تراكيزه المصلية في حالة RDS [73].

يُعدّ الكاتلاز من أشيع مضادات الأكسدة أيضاً، وهو عبارة عن أنزيم مضاد للأكسدة يفكك الماء الأوكسجيني إلى الماء والأوكسجين الجزيئي، ويوجد الكاتلاز في جميع أنواع الخلايا تقريباً، ويتوضع ضمن الرئة في الخلايا السنخية من النمط الثاني، وفي البالعات بشكل خاص، ويّعدّ الكاتلاز أكثر مضادات الأكسدة أهمية في الخلايا السنخية من النمط الثاني نظراً لكونه أكثر أنزيم يفكك الماء الأوكسجيني ذا المصدر الخارجي ضمن هذه الخلايا [77].

وُجدَ أنّه كما في حالة SOD، فإنّ تراكيز الكاتلاز أدنى في حالة RDS مقارنة مع الأصحاء، وهنالك تناسب عكسي بين شدة RDS وتركيز الكاتلاز [73].

3-2-1. الاستجابة الالتهابية والوذمة الرئوية

يُعتقَد أنّ الاستجابة الالتهابية تؤدي دوراً في إمراضية RDS، حيث وُجِدَ في الدراسات على الحيوانات أنّ عوز العوامل الفعّالة على السطح يترافق مع تراكم العدلات في الرئتين، كما وُجِدَ أنّ عوز العوامل الفعّالة على السطح وما يرافقها من انخماص في الأسناخ الرئوية قد يؤدي إلى أذية في ظهارة الخلايا الرئوية، والبطانة الوعائية في الأسناخ الرئوية، ما يحرّض بدء استجابة التهابية في الرئتين متواسطة بالسيتوكينات، كما قد يؤدي استخدام التهوية الآلية ذات الضغط الإيجابي وفرط التعرض إلى العوامل المؤكسدة إلى أذية إضافية في الرئتين. تسبب الاستجابة الالتهابية والوذمة الرئوية تراكم سائل غني بالبروتينات في الرئتين، والذي يعطّل أي عوامل فعّالة على السطح موجودة في الرئتين، ما يزيد من عوز العوامل الفعّالة على السطح [3].

تحدث الوذمة الرئوية لدى المصابين بـRDS، نتيجة الاستجابة الالتهابية، ونقص امتصاص السائل الرئوي الموجود أساساً ضمن الرئتين كما في حالة TTN، كما أنّ نقص الناتج البولي لدى مرضى RDS يزيد من احتباس السوائل ويفاقم الوذمة الرئوية [3].

3-3- عوامل اختطار RDS

هنالك عدة عوامل اختطار يمكن أن تتواجد لدى الأم أو الوليد وتؤدي إلى زيادة احتمالية الإصابة بـRDS، وأبرز هذه العوامل:

3-3-1. الجنس الذكري

يمثّل الجنس الذكري عامل اختطار للإصابة بـRDS، وإنّ آلية تأثير الجنس الذكري على احتمالية الإصابة بـRDS غير مفهومة بدقة بعد، وتشير إحدى التفسيرات إلى أنّ نسبة الذكور الخدج أعلى من الإناث، وما يرافق ذلك من نقص في العمر الحملي لدى الذكور بشكل يفوق الإناث، وقد وُجِدَ أنّ نقص العمر الحملي يترافق مع نقص في نضج الرئتين. بينما يشير تفسير أخر إلى دور الهرمونات الجنسية في ذلك، حيث تؤثّر الهرمونات الجنسية على تطور الرئتين، وبشكل

أدقّ فإنّ الأندروجينات تؤخر نضج الخلايا السنخية من النمط الثاني، ما يؤدي إلى نقص في إفراز العوامل الفعّالة على السطح، ومن ثمّ تطور RDS، كما وُجِدَ أنّ الإستروجين يحفّز تمايز الخلايا السنخية من النمط الثاني، ويزيد من إفراز العوامل الفعّالة على السطح [78–80].

3-3-2. الولادة القيصرية

وُجِدَ أنّ الولادة القيصرية تزيد من اختطار الإصابة بـRDS، وتزداد نسبة هذا الاختطار في حالة الولادة القيصرية الانتخابية نظراً لغياب المخاض، حيث يحرّض المخاض إفراز العوامل الفعّالة على السطح إلى السبل الهوائية، وإفراز البروستاغلاندينات داخلية المنشأ، كما أشارت دراسات أخرى إلى دور منبهات بيتا الأدرينالجية التي تزداد تراكيزها أثناء المخاض في تحرير العوامل الفعّالة على السطح تمهيداً للحياة خارج الرحم [37، 80، 81].

3-3-3. العوامل الجينية

وُجِدَ أنّ التوائم المتماثلة (توأما الزيجوت الواحدة) monozygotic twins يبدون معدلاً أعلى لحدوث RDS مقارنة مع التوائم غير المتماثلة (التوائم الأخوية) dizygotic twins، كما وُجِدَ أنّ معدل تواتر RDS يزداد في عائلات معينة ما يشير إلى وجود أساس جيني للـRDS [5].

تؤدي أيضاً الطفرات في الجينات المرمّزة للعوامل الفعّالة على السطح إلى حدوث RDS، مثل الطفرة في جين SP-B، والتي تؤدي إلى عوز في SP-B، ويسبب هذا الأخير RDS ذات أعراض شديدة لدى حديثي الولادة، والتي قد تتطور إلى قصور تنفسي شديد، بينما تترافق الطفرات في جين *SP-C* مع أمراض الرئة الخلالية وتشير التقديرات إلى وجود هذه الطفرة لدى 0.1% من سكان العالم. وأشارت الدراسات أيضاً إلى ارتباط الإصابة بـRDS مع حذف الجين المرمّز لـ ATP binding cassette sub-family A, member 3 (ABCA-3)، حيث ينتمي بروتين ABCA-3 إلى تحت عائلة من البروتينات التي تتواسط نقل الجزيئات بين الوسطين داخل وخارج الخلوي مثل اللبيدات وجزيئات ATP،

ويتواسط عملية حلمهة ATP، وربط ATP ويوجد في الرئتين في الأغشية الخلوية للأجسام الصفائحية للأسناخ الرئوية [5، 82].

3-3-4. الخداجة ونقص العمر الحملي

تترافق الخداجة ونقص العمر الحملي مع نقص في كمية ونوعية العوامل الفعّالة على السطح، ما يؤدي إلى نقص في فعالية هذه العوامل، أي ترتبط فعالية هذه العوامل عكساً مع العمر الحملي [3].

3-3-5. الإمراضيات المرافقة لدى الأم

يزيد اختطار إصابة حديث الولادة بـRDS في حال إصابة والدته بالداء السكري سواء من النمط الأول أو الثاني، أو بالسكري الحملي، ويمكن تفسير ذلك بتأخّر إفراز الفوسفاتيديل غليسيرول لدى الجنين في حالة الأمهات المصابات بالسكري، كما يثبط الأنسولين المُستخدَم في علاج السكري التعبير الجيني عن بروتينات العوامل الفعّالة على السطح A وB في الخلايا الظهارية الرئوية من النمط الثاني [83]، وبالإضافة للسكري، فقد وُجِدَ أنّ ارتفاع الضغط الشرياني، وقبل الإرجاج الحملي يزيدان من اختطار الإصابة بـRDS وخصوصاً لدى الخدج [84].

3-4- تشخيص RDS

يعتمد تشخيص RDS بشكل رئيسي على اقتران وجود الأعراض السريرية المميزة لهذه الحالة وأبرزها بدء أو تطور أعراض الضائقة التنفسية خلال الساعات الأولى من الولادة، مع الموجودات الشعاعية المميزة في صورة الصدر، كما قد تشير الموجودات المخبرية وخصوصاً غازات الدم الشريانية إلى هذه الإمراضية [3].

3-4-1. أعراض RDS السريرية

تبدأ أعراض RDS السريرية عادةً خلال الدقائق الأولى بعد الولادة، نظراً لكونها إمراضية متعلقة بمدى نضج الرئتين، وإفرازهما للعوامل الفعّالة على السطح، وتسوء أعراضها خلال 48 ساعة من الولادة، ويمكن في بعض الحالات ألّا

تتطور أعراض RDS مباشرة بعد الولادة، وتحدث خلال الساعات الأولى القليلة بعد الولادة، ويُفسّر ذلك بوجود كمية محدودة من العوامل الفعّالة على السطح استُهلِكَت خلال هذه الساعات القليلة بعد الولادة، أو أصبحت غير فعّالة [3].

تترافق RDS مع أعراض الضائقة التنفسية وأبرزها تسرّع التنفس، وتوسع الأنف، وسحب الأضلاع، والزرقة، ويبدي الفحص السريري نقصاً في أصوات التنفس أثناء التسمّع المباشر، ونقصاً في النبض المحيطي، كما يبدو الوليد شاحباً، وينخفض النتاج البولي خلال أول 24 –48 ساعة، كما قد تحدث وذمة محيطية [3، 85].

3-4-2. الموجودات المخبرية

لا تُعدّ نتائج قياسات غازات الدم الشريانية مشخصة عادةً لـRDS، ولكنّها قد توجّه لهذه الحالة، حيث تترافق RDS مع نقص في أكسجة الدم، بينما يكون PCO_2 ذا قيم طبيعية، أو قد يبدي ارتفاعاً طفيفاً خلال الساعات الأولى من RDS، ولكنه يزداد ارتفاعاً مع تقدم المرض. تترافق RDS أيضاً مع حماض تنفسي بسبب انخماص الأسناخ الرئوية، وحماض استقلابي بسبب نقص تروية الأنسجة والاستقلاب اللاهوائي فيها، كما يمكن أن ينقص صوديوم الدم نتيجة احتباس السوائل مع تقدّم المرض، ويمكن تدبير انخفاض الصوديوم عبر تقليل كمية السوائل المقدمة للوليد [3، 56].

3-4-3. التشاخيص التصويرية

3-4-3-1. صورة الصدر الشعاعية

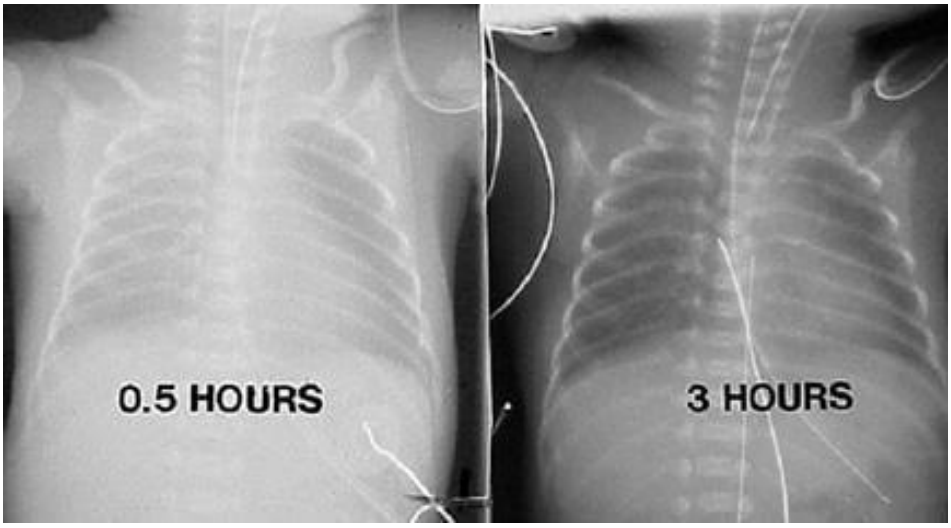
تُعدّ صورة الصدر الشعاعية المعيار الأساسي في تشخيص RDS، وتتضمن أبرز الموجودات الشعاعية في هذه الصورة مظهر الزجاج المغشّى المنتشر، واحتباس الهواء ضمن القصبات الهوائية، ونقص في تمدد الرئتين، ووذمة رئوية قد تبدي ضخامة قلبية نتيجة نقص تمدد الرئتين، ولكن قد تترافق حالات أخرى مع تضخم القلب مثل السكري الحملي لدى الأم، والقناة الشريانية المفتوحة، أو بسبب أحد آفات القلب الخلقية، وقد وُجِدَ أنّ هذه العلامات تتبدل بعد المعالجة بالعوامل الفعّالة على السطح، والتهوية الميكانيكية (الشكلان 16 و17) [3، 56، 85].



(الشكل. 16) الموجودات الشعاعية في صورة الصدر لحديث ولادة مُصاب بـRDS، حيث تتضمن هذه الموجودات مظهر الزجاج المغشّى المنتشر، واحتباس الهواء ضمن القصيبات الهوائية، ونقص تمدد الرئتين.

وعلى الرَغم من دور صورة الصدر الشعاعية في تشخيص RDS، لا يمكن الاعتماد عليها في التشخيص التفريقي بين RDS وذات الرئة خصوصاً المسببة المكورات العقدية من النمط بيتا الحالّة للدم [56]، وبالإضافة لما أُشيرَ له سابقاً حول سلبيات التصوير الشعاعي لحديثي الولادة، فإنّ استخدام صورة الصدر الشعاعية لدى حديثي الولادة المصابين بـRDS ذو محدوديات متنوعة أبرزها عدم القدرة على تصوير حديث الولادة من الخلف نظراً لأنّ المصابين بـRDS عادةً ما يحتاجون إلى تهوية ميكانيكية ما يجعل تحريك الطفل ليتخذ وضعية تلائم جهاز التصوير الشعاعي صعباً، بالإضافة إلى ارتكاز الشذوذات المتعلقة بالتهوية والتروية الرئوية في المناطق الخلفية من الرئتين نظراً لوضعية استقلاء الوليد على ظهره أثناء التهوية الميكانيكية، ولتأثير الجاذبية، ما قد يؤثّر سلباً على الصورة الشعاعية، كما أنّ نقل حديثي

الولادة الموضوعين على التهوية الميكانيكية من مكان لأخر قد يعرضهم لتحرك الأنبوب الرغامي أو قناع الأوكسجين ما قد يفاقم الحالة [86].



(الشكل. 17) صورة شعاعية للصدر لحديث ولادة مُصاب بـRDS، حيث يبدي الشكل على اليسار الموجودات السريرية المميزة لحالة RDS، بينما يبدي الشكل على اليمين غياب هذه المظاهر بعد3 ساعات من تقديم العوامل الفعّالة على السطح.

3-4-3-2. إيكو الرئتين

إيكو الرئتين وسيلة تشخيصية بسيطة، وغير باضعة، ورخيصة الثمن، ويمكن تكرار نتائجها، وقد أشارت الدراسات إلى فعالية إيكو الرئتين في تشخيص RDS كوسيلة تشخيص تصويرية بديلة لصورة الصدر الشعاعية، كما وُجِدَ أنّها أكثر دقة وموثوقية من الصورة الشعاعية، ومن ثمّ تقترح بعض التوصيات الحديثة استبدال صورة الصدر الشعاعية المُستخدَمَة في تشخيص RDS بإيكو الرئتين، وأبرز الموجودات التي يمكن ملاحظتها في إيكو الرئتين لدى حديث الولادة المُصاب بـRDS [87]:

1) تصلب الرئتين المترافق مع امتلاء القصيبات بالهواء، وعادةً ما يُلاحَظ التصلب في الأجزاء الأمامية من الرئتين، وتتناسب درجة التصلب طرداً مع شدة RDS، بينما يبقى التصلب مقتصراً على الأجزاء تحت غشاء الجُنُب في

الحالات البسيطة من RDS، ويُعدّ تصلب الرئتين أبرز العلامات التي تشير إلى RDS لدى إجراء إيكو الرئتين، كما يُعتمَد على تصلب الرئتين تحت الجُنُب في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN.

2) اختفاء الخطوط A، كما يبدي خط الجُنُب مظهراً غير طبيعي.

3) يمكن أن يبدي 15–20% من المرضى درجات متفاوتة من انصباب الجُنُب أحادي أو ثنائي الجانب.

3-4-4. التشاخيص التفريقية

يجب تفريق RDS عن TTN وخصوصاً عبر الموجودات في صورة الصدر الشعاعية (الشكل 10) وعن ذات الرئة الجرثومية Bacterial pneumonia وخصوصاً المسببة بالكورات العقدية من النمط B، وخصوصاً أنّ ذات الرئة هذه وRDS صعب التفريق بينهما من خلال الأعراض السريرية وصورة الصدر الشعاعية ويختلف تدبيرهما، حيث يتطلب تدبير ذات الرئة استخدام الصادات الحيوية بشكل رئيسي. يجب أيضاً تفريق RDS عن متلازمات احتباس الهواء ضمن الرئة مثل استرواح الصدر pneumothorax، واسترواح المنصف pneumomediastinum، حيث تتظاهر هذه المتلازمات بضائقة تنفسية، ولكنّ بدء أعراضها يكون أكثر حدة من RDS [35].

3-5- تدبير RDS

يتضمن تدبير RDS المثالي إنقاص شدة الحالة ومنع حدوثها عبر تقديم الستيروئيدات الفشرية، ومن ثمّ الدعم التنفسي، وتقديم العوامل الفعّالة على السطح خارجية المنشأ، بالإضافة إلى المعالجة الداعمة التي تتضمن دعم تغذوي، وتنظيم حرارة الجسم، وتدبير اضطراب السوائل والشوارد، والمعالجة بالصادات الحيوية [5].

3-5-1. الستيروئيدات القشرية قبل الولادة antenatal corticosteroid (ACS)

تُنقِص الستيروئيدات القشرية لدى إعطائها للحامل قبل الولادة من تواتر حدوث RDS، كما تُنقِص من معدلات المواتة المرتبطة بالخداجة، ولذلك أشارت التوصيات إلى ضرورة تقديم الستيروئيدات القشرية في حال وجود خطر حدوث ولادة خلال سبع أيام وذلك بين الأسبوعين 24 و33 من الحمل، ويُعدّ البيتاميتازون الأشيع استخداماً في الدول

مرتفعة الدخل، بينما في لدول منخفضة الدخل، فأوصت WHO باستبدال البيتاميتازون بالديكساميتازون نظراً لكونه أكثر توفراً، وتشير الدراسات إلى تكافئهما من حيث الفعالية [2]. في حال لم تحدث الولادة خلال أسبوع من إعطاء البيتاميتازون، فيمكن إعادة تقديم البيتاميتازون مرة ثانية [56].

وعلى الرَغم ممّا أُشِيرَ إليه من أهمية ACS في حال الولادة الباكرة، فلا يُنصَح بإعطائه في حالة الولادة الباكرة المتأخرة، نظراً لإنخفاض اختطار الإصابة بـRDS في هذه الأعمار الحملية، أي بين الأسبوعين 35 و37 من الحمل، بالإضافة إلى ما وجدته العديد من الدراسات أنّ إعطاء الستيروئيدات في هذه الأعمار الحملية قد يؤثّر سلباً على الوظيفة التنفسية [56].

3-5-2- الدعم التنفسي لحديث الولادة

إنّ الهدف الرئيسي من الدعم التنفسي لحديث الولادة المُصاب بـRDS هو منع انخماص الأسناخ الرئوية عبر تزويد ضغط هوائي إيجابي وثابت، ويُعدّ CPAP مع إعطاء العوامل الفعّالة على السطح هو الخيار العلاجي المفضّل حالياً. ويُعدّ الدعم التنفسي غير الغازي هو الخيار المفضّل للدعم التنفسي لحديثي الولادة المصابين بـRDS، وذلك لدى المقارنة مع الدعم التنفسي الغازي باستخدام التهوية الميكيانيكية سواء مع أو بدون تقديم العوامل الفعّالة على السطح [27]، ومع ذلك فيبقى اختيار نمط الدعم التنفسي لعلاج RDS معتمد على الجهد التنفسي البدئي لدى حديث الولادة [88].

3-5-2-1. استخدام CPAP في تدبير RDS

يُعدّ استخدام CPAP الخيار العلاجي الأول في تدبير RDS لدى الخدج، أو لدى ذوي الخطورة العالية للإصابة بـRDS، وتشير التوصيات إلى ضرورة البدء بـCPAP لدى الولادة مباشرة عند الأطفال ذوي الاختطار العالي للإصابة بـRDS، كحالة الولادة بعمر حملي أقل من 30 أسبوعاً، أما الأطفال المصابين بـRDS فيجب علاجهم مباشرة باستخدام CPAP مع إعطاء العوامل الفعّالة على السطح بشكل إسعافي [5، 56]. وعلى الرَغم من أنّ استعمال CPAP يخفّض الحاجة لاستخدام المعالجة بالعوامل الفعّالة على السطح، كما يخفّض الحاجة إلى استخدام التهوية الميكيانيكية وحدوث

الوفيات بسبب RDS، ولكنّها تفشل لدى 20–40% من الخدج المعالجين بها، وخصوصاً مع تناقص العمر الحملي، وحالات RDS الشديدة، وفي الحالات التي يتأخر فيها البدء بـCPAP [89].

3-5-2-2. استخدام NIPPV في علاج RDS

على الرَغم من أنّ NIPPV أكثر فعالية من CPAP في خفض الحاجة إلى التهوية الآلية، وفي منع حدوث الإمراضيات التنفسية التالية لـRDS، ولكنّها طريقة مكلفة أكثر من CPAP، كما أنّها تحتاج إلى جهاز تهوية آلية يصعب توفره في كل المراكز الطبية، ولذلك يُعدّ CPAP هو الخيار البدئي المفضل [5، 88].

3-5-2-3. التهوية الميكانيكية

يُدبّر مرضى RDS غير المستجيبين للـCPAP، أو ممّن يحدث لديهم حماض استقلابي (pH<7.2، وPaCo2>60-65 mm of Hg)، أو نقص في الأكسجة (PaO2<50 mm of Hg)، أو بوجود انقطاع التنفس، باستخدام التنبيب ضمن الرغامى والتهوية الميكانيكية [5].

3-5-3. إعطاء العوامل الفعّالة على السطح خارجية المنشأ

تُعطَى العوامل الفعّالة على السطح بشكل عام لجميع مرضى RDS المنبيين، أي الذين لديهم قصور أو فشل تنفسي، وذلك عبر تقديم العوامل الفعّالة على السطح باستخدام الأنبوب ضمن الرغامى endotracheal tube (ETT)، كما تُقدّم العوامل الفعّالة على السطح لجميع مرضى RDS ممن لديهم نقص أكسجة مع استعمال ضغط الهواء الإيجابي مثل بقاء FiO_2> 0.3-0.4 للحفاظ على على PO_2>90% [88]، ويُفضَل أن تُعطَى العوامل الفعّالة على السطح خلال أول ساعتين من الولادة، ومع ذلك فيُفترَض أن يُنتظَر بعض الوقت لاختبار فعالية CPAP قبل البدء بتقديم هذه العوامل [3].

يمكن أن تقدّم العوامل الفعّالة على السطح باستخدام تقنيتين مختلفتين [3، 35، 90]:

1) إعطاء العوامل الفعّالة على السطح بالطريقة قليلة البضع Minimally invasive surfactant therapy (MIST): تُسمَى أيضاً هذه الطريقة تقديم العوامل الفعّالة على السطح الأقل بضعاً less invasive surfactant administration (LISA)، وتُستخدَم بحال كان $FiO_2 \geq 0.30$ للحفاظ على $SpO_2>90\%$، وتتضمن إعطاء العوامل الفعّالة على السطح باستخدام قثطرة للوليد الذي يتنفس بشكل عفوي، وبمساعدة CPAP، وتتميز بكونها طريقة آمنة وجيدة التحمّل وتخفّض خطر الوفاة أو الإصابة بخلل التنسج القصبي الرئوي.

يمكن أيضاً إعطاء العوامل الفعّالة على السطح بطريقة MIST باستخدام التستيل في البلعوم الفموي oropharyngeal instillation، أو باستخدام العوامل الفعّالة على السطح المحضّرة بشكل حلالات هوائية قابلة للإرذاذ aerosolized nebulized surfactant preparations.

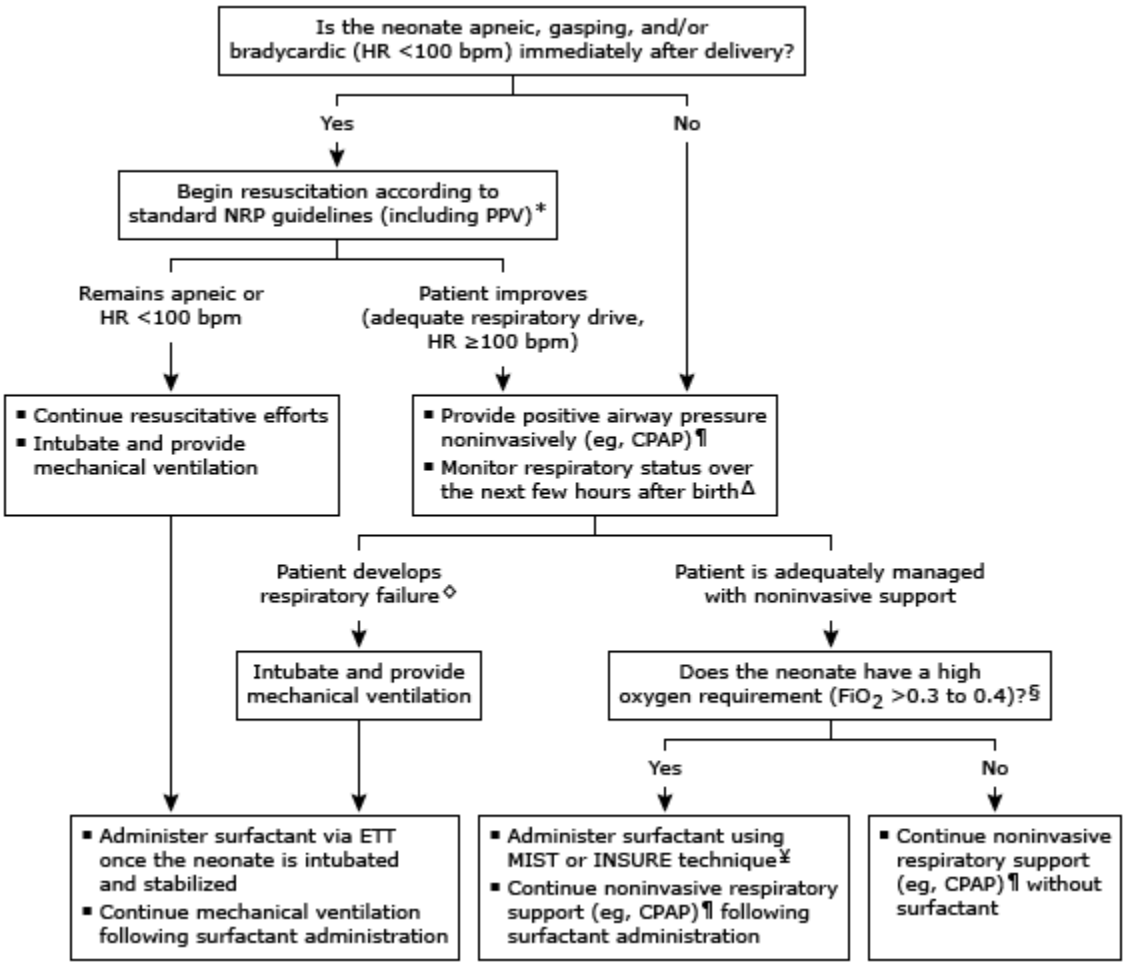
2) إعطاء العوامل الفعّالة على السطح بطريقة التنبيب – تستيل العوامل الفعّالة على السطح – نزع الأنبوب والبدء بـCPAP INtubate, instill SURfactant, then Extubate to CPAP (INSURE): وتُستخدَم بحال كان $FiO_2 \geq 0.40$ للحفاظ على $SpO_2>90\%$، وتتضمن هذه الطريقة تقديم العوامل الفعّالة على السطح باستخدام أنبوب ضمن الرغامى ومن ثم نزعه مباشرة، وإبقاء الوليد على CPAP، ومن أبرز سلبيات هذه الطريقة رض السبل التنفسية أثناء التنبيب وصعوبة نزع الأنبوب.

3-5-4. معالجة RDS الداعمة

تتضمن معالجة RDS الداعمة تنظيم درجة حرارة الجسم، حيث يؤدي انخفاض الحرارة إلى زيادة استهلاك الأوكسجين، ما يزيد من حالة الخديج سوءاً، ولذلك يُنصَح بتدفئة غرفة المخاض، وكذلك تدفئة الوليد عقب الولادة. ينبغي مراقبة سكر الدم، وحجمه والشوارد المختلفة، ويُنصَح بإعطاء المصاب بـRDS الديكستروز حقناً وريدياً بتركيز 5-10% بمعدل 60-80 مل/كغ/يوم [56].

يجب مراقبة ضغط الدم وإعطاء الفازوبروسين لتدبير انخفاضه، والنبض، والتروية المحيطية، ويجب الأخذ بعين النظر نقل الدم بحال أصبح الهيماتوكريت أقل من 40–45% أو بوجود فقر الدم، كما يجب إعطاء الصادات الحيوية عند الحاجة [35، 56].

يمثل (الشكل 18) أبرز التوصيات حول الدعم التنفسي وإعطاء العوامل الفعّالة على السطح لدى حديثي الولادة المصابين بـRDS.



(الشكل. 18) يبين المخطط التوصيات حول الدعم التنفسي وإعطاء العوامل الفعّالة على السطح لدى حديثي الولادة المصابين بـRDS.

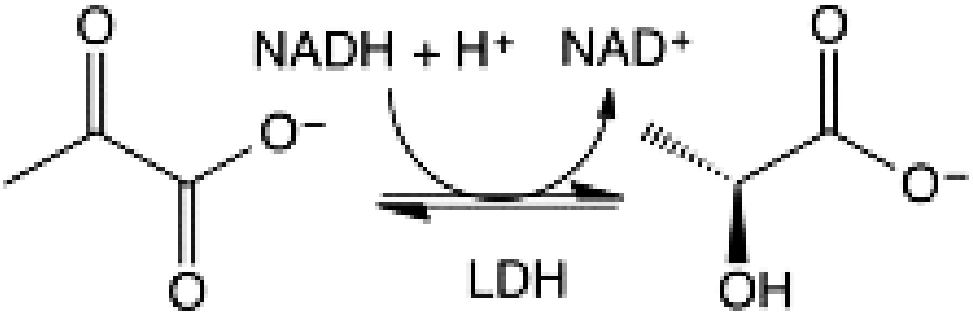
الفصل الثالث

نازعة هيدروجين اللاكتات

والمالون ثنائي الألدهيد

1- نازعة هيدروجين اللاكتات lactate dehydrogenase (LDH)

يُعدّ LDH أنزيماً من أنزيمات الأكسدة إرجاع، ويوجد في جميع خلايا الجسم كالخلايا القلبية والعضلية والرئوية والعصبية والمعوية وغيرها، ويتواسط LDH التفاعل العكوس الذي يتضمن أكسدة L-lactate إلى بيروفات في الظروف اللاهوائية لتأمين النيكوتين أميد أدنين ثنائي نكليوتيد +NAD عبر أكسدة الشكل المُرجَع NADH من أجل استمرار تحلل الغلوكوز في العضلات (الشكل 19)، كما أنّه أنزيم ضروري من أجل أكسدة الحموض الدسمة طويلة السلسلة في الكبد [91، 92]. حيث يضطرب إنتاج جزيئات الطاقة ATP ضمن الخلايا في الظروف اللاهوائية ولدى نقص الأكسجة، ما يؤدي إلى استخدام طرق استقلابية بديلة لإنتاج الطاقة وأبرزها زيادة التعبير عن LDH [93].



(الشكل. 19) تواسط LDH تفاعل إرجاع اللاكتات إلى بيروفات مع أكسدة NADH إلى +NAD.

يُعدّ L-Lactate الأكثر وفرة في جسم الإنسان مقارنة مع D-Lactate، ويوجد L-lactate dehydrogenase (L-LDH) بشكل رباعي وحيدات متجانسة homotetramer، أو رباعي وحيدات غير متجانسة heterotetramer، حيث تتكون هذه الأشكال المختلفة من البروتينين A وB، ويُدعَى هذان البروتينان بالوحيدتان القلبية H، والعضلية M على الترتيب [92]. تجتمع هاتان الوحيدتان بتوليفات مختلفة معطيةً خمسة أنماط إسويّة isoenzyme forms، والتي فصلها والتفريق بينها باستخدام الرحلان الكهربائي Electrophoresis [94]، وهذه الأنماط الإسوية هي LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5 (الشكل 20)، والتي تتواجد في الأنسجة المختلفة بتراكيز متباينة [92].

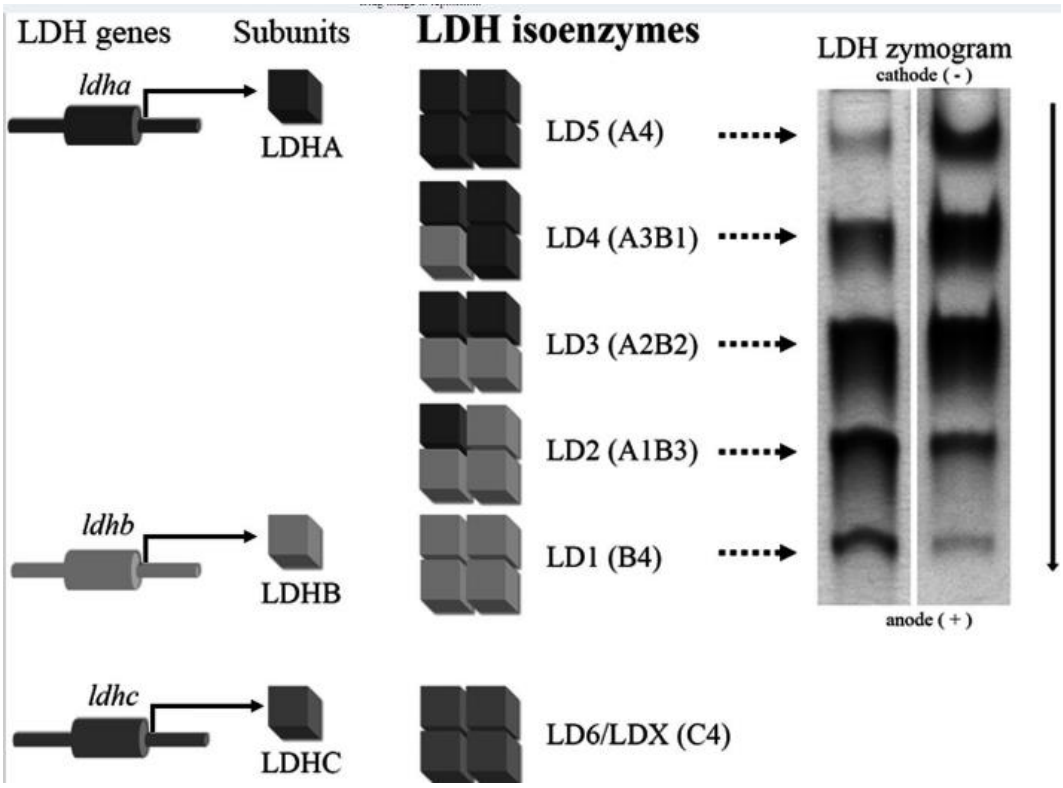
تُرمّز الوحيدة M من قِبَل جين lactate dehydrogenase A (*LDHA*) gene الموجودة على الذراع القصيرة من الصبغي 11، بينما تُرمّز الوحيدة H من قِبل جين lactate dehydrogenase B (*LDHB*) gene الموجود على الذراع القصيرة من الصبغي 12 [91]، وتتمتّع هاتان الوحيدتان بوزن جزيئي يبلغ 35000 دالتون تقريباً [95].

يوجد نمط ثالث من الوحيدات يُدعَى الوحيدة C، تُرمّز من قِبَل جين *LDHC* الموجود على الذراع القصيرة من الصبغي 11، وتتميز بكونها مشابهة بنيوياً للوحيدة A بنسبة 75.3%، وللوحيدة B بنسبة 69.8%، وتتجمع الوحيدات C معطية رباعي وحيدات متجانسة، والذي لا يتواجد عادةً سوى في الخصية والنطاف [95].

1-1- أنماط L-LDH الإسوية وأماكن تواجدها

يوجد LDH بشكل رئيسي في البلازما ضمن خلايا غالبية أنسجة الجسم، ونظراً لانتشاره الواسع في أنسجة الجسم فإنّ معايرة تركيز LDH الكلي لا تقدم سوى فكرة عن أنّ أذية في نسيج ما قد حدثت في الجسم، وعلى العكس من ذلك، فإنّ معايرة أنماط هذا الأنزيم الإسوية باستخدام الرحلان الكهربائي تفيد في تحديد موقع الأذية النسيجية نظراً لأنّ كل نمط من هذه الأنماط الإسوية يتوضع في أنسجة محددة [96].

يتوضع LDH1 المكوّن من أربع وحيدات H في العضلة القلبية بشكل رئيسي [96]، بينما LDH2 فيتألف من ثلاث وحيدات H وواحدة M ويوجد بشكل رئيسي في كريات الدم الحمراء والجهاز الشبكي البطاني، ويتألف LDH3 من وحيدتي H ووحيدتي M ويوجد بشكل رئيسي في الرئتين، وفيما يتعلق بـLDH4 فيتألف من وحيدة H وثلاث وحيدات M ويوجد بشكل رئيسي في الكليتين، وأخيراً LDH5 والذي يتألف من أربع وحيدات M ويُعبّر عنه بشكل رئيسي في الكبد والعضلات الهيكلية. وعلى الرَغم من أنّ جميع هذه الأنماط الإسوية تحفّز التفاعل الأنزيمي ذاته، ولكنّها تختلف من حيث الألفة للركازة، والتركيز المثبّط، ونقطة التعادل الكهربائي، والحركة أثناء إجراء الرحلان الكهربائي، وهذه الخاصية الأخيرة التي تسمح بفصل هذه الأنماط الإسوية عن بعضها ومعايرتها كمياً (الشكل 20) [93].



(الشكل. 20) أنماط LDH الإسوية، حيث يُلاحَظ اجتماع الوحيدات A وB بتوليفات مختلفة ضمن الأنماط المختلفة، ما يؤدي إلى اختلاف أوزانها الجزيئية، ومن ثمّ فصلها باستخدام الرحلان الكهربائي.

1-2- معايرة LDH كمياً

على الرَغم من وجود LDH في بلازما الخلايا فقط، ولا يُفرَز من هذه الخلايا، ولكن عند حدوث أذية خلوية، فإنّ LDH يتسرب إلى خارج الخلايا ما يتيح معايرته في الدم، ويُعتمَد على خصائص LDH كأنزيم من أنزيمات الأكسدة إرجاع في معايرته لونياً [93].

يُعَايَر مخبرياً فعالية أنزيم LDH عبر قدرته على أكسدة اللاكتات إلى بيروفات مترافقاً مع إرجاع +NAD إلى NADH، ويترافق تفاعل الإرجاع هذه مع زيادة الامتصاص في طول موجة 340 nm، ما يتيح قياس فعالية الأنزيم لونياً باستخدام مقياس الطيف الضوئي، ولكن يُعَاب على هذه الطريقة قلة حساسيتها وخصوصاً في حال كانت تراكيز NADH

منخفضة [93]، ولذلك يُستخدَم طرق لونية أخرى مثل مراقبة الامتصاص في المجال 430 و550 nm، لدى استخدام تراكيز مختلفة لأملاح التيترازوليوم tetrazolium salts، والتي تُرجَع إلى فورمازان formazan، مؤدية إلى طيف واسع من الألوان من الأزرق الداكن، ومن ثمَّ الأحمر القاتم ليتحول اللون أخيراً إلى البرتقالي، ويتواسط هذا التفاعل مركبي NADH وميتوسلفات الفينازين phenazine methosulfate كحوامل الكترونات وسيطة، وهنالك طرق أخرى لمعايرة LDH استخدام المسابير المفلورة النوعية التي تعطي تألقاً يتناسب امتصاصه طرداً مع تركيز LDH في العينة [95].

يتراوح تركيز LDH الطبيعي بين 140 و280 U/L، ولكنّ تفسير النتائج سريرياً يعتمد على الأعراض السريرية وشكاية المريض الرئيسية، وعادةً ما يكون تركيز LDH في المصل أعلى من البلازما نظراً لتحرر LDH من الكريات الحمراء أثناء تجمعها لإتمام عملية التخثر، كما يزيد تركيز LDH أثناء التمارين الرياضية، ويمكن لتناول بعض الأدوية أن تؤدي إلى نتائج مخبرية خاطئة وأبرزها تناول الأسبرين والكحول وفيتامين C [93].

يختلف أيضاً المجال الطبيعي لأنزيم LDH تبعاً للعمر، ويبدي الأطفال وحديثي الولادة تراكيزاً مصلية أعلى من البالغين، حيث يتراوح المجال الطبيعي لدى حديثي الولادة بين 135 و750 U/L [93]، ويُفسر ذلك بضعف الأنسجة والأعضاء لدى الأجنة، ونقص الأكسجة المؤقت أثناء الولادة، كما تكون نفاذية الخلايا لدى الأجنة أعلى من البالغين، بالإضافة إلى انحلال الدم بعد الولادة [97].

يفيد معايرة تراكيز أنماط LDH الإسوية بدلاً من تركيز LDH الكلي، أو حساب نسبة نمط إسوي معين إلى تركيز LDH الكلي في تحديد نوع ونمط ومكان وشدة الأذية النسيجية، مثل استخدام تركيز LDH1 في تحديد وجود أذية قلبية مثلاً، واستخدام LDH5 في تحديد وجود أذية كبدية، وتُعايَر عادةً تراكيز الأنماط الإسوية باستخدام الرحلان الكهربائي، ويمكن الوصول إلى أعلى دقة في فصل هذه الأنماط عن بعضها باستخدام pH= 8.6، وتكون النسب الطبيعية لهذه الأنماط الإسوية كما يلي [93]:

1) تتراوح نسبة LDH1 بين 30.4 و36.4%، وهو الأخف وزناً والأسرع رحلاناً.

2) تتراوح نسبة LDH2 بين 30.4 و36.4%، ويأتي في المرتبة الثانية من حيث سرعة الرحلان.

3) تتراوح نسبة LDH3 بين 19.2 و24.85 ويأتي في المرتبة الثالثة من حيث سرعة الرحلان.

4) تتراوح نسبة LDH4 بين 9.6 و15.6%، ويأتي في المرتبة الرابعة من حيث سرعة الرحلان.

5) تتراوح نسبة LDH5 بين 5.5 و12.7%، وهو الأكثر وزناً والأبطأ رحلاناً.

يمكن أيضاً استخدام طرق أكثر حساسية ونوعية في معايرة تراكيز أنماط LDH الإسوية مثل طريقة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [95].

1-3- LDH في الأمراض المختلفة

ترتفع تراكيز LDH في العديد من الأمراض المختلفة مثل احتشاء العضلة القلبية، والقصور القلبي، والتهاب السحايا، والنزف الدماغي، وقصور الدرق، والتهاب الكبد، والأمراض الإنتانية، والصمة الرئوية، بالإضافة إلى ارتفاع تركيز LDH المصلي في الأورام [94]، ويبقى تركيز LDH مرتفعاً في الدم حتى 7 أيام بعد الأذية النسيجية [93].

1-3-1. LDH واحتشاء العضلة القلبية

هنالك عدة آليات فيزيولوجية تؤدي إلى حدوث وتطور حالة احتشاء العضلة القلبية، وأبرزها الشدة التأكسدية، والاستجابة الالتهابية، وإعادة برمجة استقلاب الطاقة في العضلة القلبية، حيث يضطرب استقلاب الطاقة أثناء الاحتشاء، وينقص إنتاجها ضمن العضلة القلبية ما يؤدي إلى فشل قلبي، ويؤدي كل من هذا الاضطراب ونقص إنتاج الطاقة إلى نقص الأكسجة ذي التأثيرات الخطيرة على وظيفة العضلة القلبية، ولذلك فإنّ تحسين استقلاب الطاقة ضمن العضلة القلبية قد يكون فعّالاً في تحسين الوظيفة القلبية وتأخير تطور احتشاء العضلة القلبية [98].

يزداد التعبير عن LDH في العضلة القلبية نظراً لنقص الأكسجة، كما يزداد تحرره إلى الدم بسبب أذية الخلايا القلبية، ولذلك يُعَاير LDH الكلي كأحد واصمات احتشاء العضلة القلبية [93، 98]، ويشير تراجع تركيزه خلال المعالجة إلى تحسن الإنذار، واستجابة جيدة للمعالجة. وفيما يتعلق بأنماط LDH الإسوية، فإنّ تركيز LDH1 يبدأ بالارتفاع خلال 6-12 ساعة من بداية الألم الصدري، ويصل إلى قمة تركيزه المصلي خلال 1-3 يوماً، ويعود لتركيزه الطبيعي

خلال 8–14 يوماً [93، 99]. لا يُستخدَم في الوقت الحالي LDH أو LDH1 في تشخيص احتشاء العضلة القلبية، وإنما لمراقبة عود الاحتشاء والاستجابة إلى المعالجة [99].

1-3-2. LDH والأمراض التنفسية

تُعدّ الأمراض التنفسية من أشيع المشاكل الصحية، ومن أكثرها خطراً على الصحة العامة، ومع ذلك فهنالك تحاليل حيوية كيميائية محدودة يمكن استخدامها في تحديد درجة ومدى الأذية الرئوية المرافقة للإمراضيات التنفسية، وتشير الدراسات وخصوصاً على البشر إلى أنّ LDH يمثّل أحد المعالم الحيوية السريرية المقترحة التي يمكن استخدامها فيف هذه الأذية الرئوية، حيث وُجِدَ أنّ LDH وأنماطه الإسوية يمكن استخدامها كواصمات للتغييرات المَرَضية في الرئتين، مثل أذية الخلايا الرئوية والاستجابة الالتهابية، كما أشارت دراسات أخرى إلى إمكانية استخدام تركيز LDH في تشخيص بعض الحالات المَرَضية الرئوية [100].

وُجِدَ أنّ ارتفاع LDH3 في المصل يعبر عن الإصابة الرئوية الحادة المترافقة مع الأذية الخلوية، والتموت الخلوي، وعلى الرَغم من انخفاض نوعية LDH في تحديد مكان الأذية الخلوية، فإنّ معايرة LDH مع أنماطه الإسوية في المصل وسائل الجنب، وفي غسالة القصبات والأسناخ قد يفيد في تحديد وجود أذية خلوية رئوية وأذية البطانة الوعائية [100].

أُشيِرَ إلى ارتفاع تركيز LDH في الأمراض التنفسية المترافقة مع أذية خلوية في الجهاز التنفسي مثل RDS [9، 56، 97]، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة لدى البالغين، حيث تترافق هاتين الإمراضيتين مع أذية في الخلايا الرئوية، وفي خلايا البطانة الوعائية [7، 9].

1-3-3. LDH والأورام

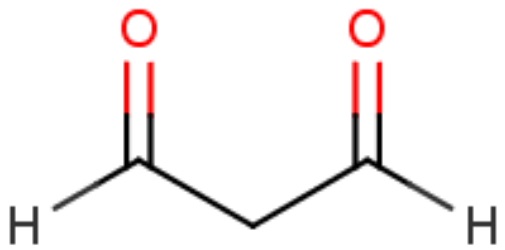
تخضع العديد من الأورام الغازية إلى تحوّل استقلابي يتضمن تحويل الاستقلاب الهوائي المعتمد على الأوكسجين إلى استقلاب لا هوائي، وقد لُوحِظَ ذلك من خلال زيادة التعبير عن حمض اللبن Lactic acid، حيث يُعدّ إنتاج تراكيز

كبيرة من حمض اللبن ضمن الخلايا السرطانية من أبرز ما يميّز هذه الخلايا، ويُدعَى هذا بتأثير واربورغ Warburg effect، ويترافق تأثير واربورغ بزيادة قبط الغلوكوز نتيجة زيادة التعبير عن ناقلات الغلوكوز من النمط الأول glucose transporter-1، ويحدث هذا التأثير نتيجة تفعيل عوامل انتساخ عدة جينات بما فيها الجينات المرمّزة لـLDH وبشكل أدق جين *LDHA*، حيث تتفعّل هذه العوامل لدى التغيّر في إشباع الخلايا الورمية للأوكسجين وضغط الأوكسجين فيها، ويؤدي تفعيلها أخيراً إلى زيادة نمو الخلايا الورمية، ويحدث ذلك بالعديد من الأورام مثل أورام الكولون، وأورام الثدي وأورام البنكرياس [93، 95].

تؤدي زيادة التعبير عن جين *LDHA* إلى زيادة تركيز LDH5 بشكل رئيسي وزيادة تركيزه المصلي لدى مرضى السرطان، وأحد أسباب زيادة التعبير عن LDH5 بشكل خاص في الخلايا السرطانية هو قدرته على تحفيز تفاعل تحول البيروفات إلى لاكتات بشكل أكثر فعالية من بقية أنماط LDH الإسويّة [101]، ولذلك فقد استُخدِمَت أدوية تستهدف LDH5 في محاولة لمنع الغزو الورمي وتطور السرطان، وكان أحد هذه الأدوية N–هيدروكسي ايندول الذي يثبط LDH، وقد اختُبِرَت فعاليته كعامل مضاد للسرطان، وتُجرَى حالياً العديد من التجارب السريرية لاستهداف جين *LDHA*، وLDH5 في محاولة لإيجاد أدوية جديدة تفيد في معالجة السرطان عبر تثبيط استقلابه [93، 95].

2–1– صيغة المالون ثنائي الألدهيد الكيميائية

المالون ثنائي الألدهيد MDA عبارة عن جزيئة كيميائية صغيرة تتألف من سلسلة هيدروكربونية تتضمن ثلاث ذرات كربون (بروبان)، وتتوضع مجموعتي ألدهيد على ذرتي الكربون الطرفيتين (الكربون 1 والكربون 2) (الشكل 21)،



(الشكل. 21) الصيغة الكيميائية لمركب MDA.

ويُعدّ جزيئة محبة للالكترونات، ولذلك فإنّ MDA شديد الارتباط مع الـDNA [102]. يتمتع MDA ببنية صلبة وبخصائص حمضية في الأوساط المائية، وهذه أبرز الخصائص الكيميائية التي اعتُمِدَ عليها في معايرة MDA [103].

2-2- تشكّل MDA واستقلابه

لا يُعدّ MDA بروتيناً، حيث لا يُرمّز جينياً، وإنما يتشكل إما بتفاعل أنزيمي بواسطة أنزيم الليبوأوكسيجيناز lipoxygenase لدى اصطناع الترومبوكسان A2، أو لا أنزيمياً بواسطة فوق أكسدة اللبيدات غير المشبعة بواسطة ROS، وفي كلتي الحالتين لا يمكن معايرة منتجات فوق أكاسيد اللبيدات الأولية كمياً، نظراً لصعوبة ذلك بسبب عدم ثباتيتها لشدة فعاليتها، ولذلك يُعتمَد على تقدير فوق أكسدة اللبيدات كمياً بواسطة معايرة منتجات فوق الأكسدة الثانوية المشتقة من فوق أكاسيد اللبيدات الأولية، والتي تكون ألدهيدات بمعظمها، وأبرز هذه المنتجات الثانوية MDA [72، 104].

2-2-1- فوق أكسدة اللبيدات وتشكّل MDA

تشكّل اللبيدات وخصوصاً ذات الحموض الدسمة غير المشبعة روابطاً كربونية ثنائية (C=C) أشدّ الجزيئات الكيميائية الحيوية تأثّراً بالشدة التأكسدية، حيث تنزع المؤكسدات جزيئة هيدروجين من هذه الحموض الدسمة مما يؤدي إلى تشكل جذور لبيدية غير ثابتة (-L)، ويتبع ذلك إضافة جزيئة أوكسجين إلى هذه الجذور مما يؤدي إلى تشكل جذور بيروكسيل اللبيدات (-LOO)، الذي يسعى للاستقرار عبر حصوله على ذرة هيدروجين من جزيئة لبيدية أخرى مختلفة، فتتشكل جزيئات فوق أكاسيد اللبيدات (LOOHs)، ويُعرَف هذا التفاعل باسم فوق أكسدة اللبيدات [72].

تخضع جزيئات (-LOO) و (LOOHs) للعديد من عمليات الانقسام والحلقنة cyclization لتشكيل مركبات ثانوية أكثر ثباتاً أبرزها MDA [72].

2-2-2- استقلاب وإطراح ومعايرة MDA

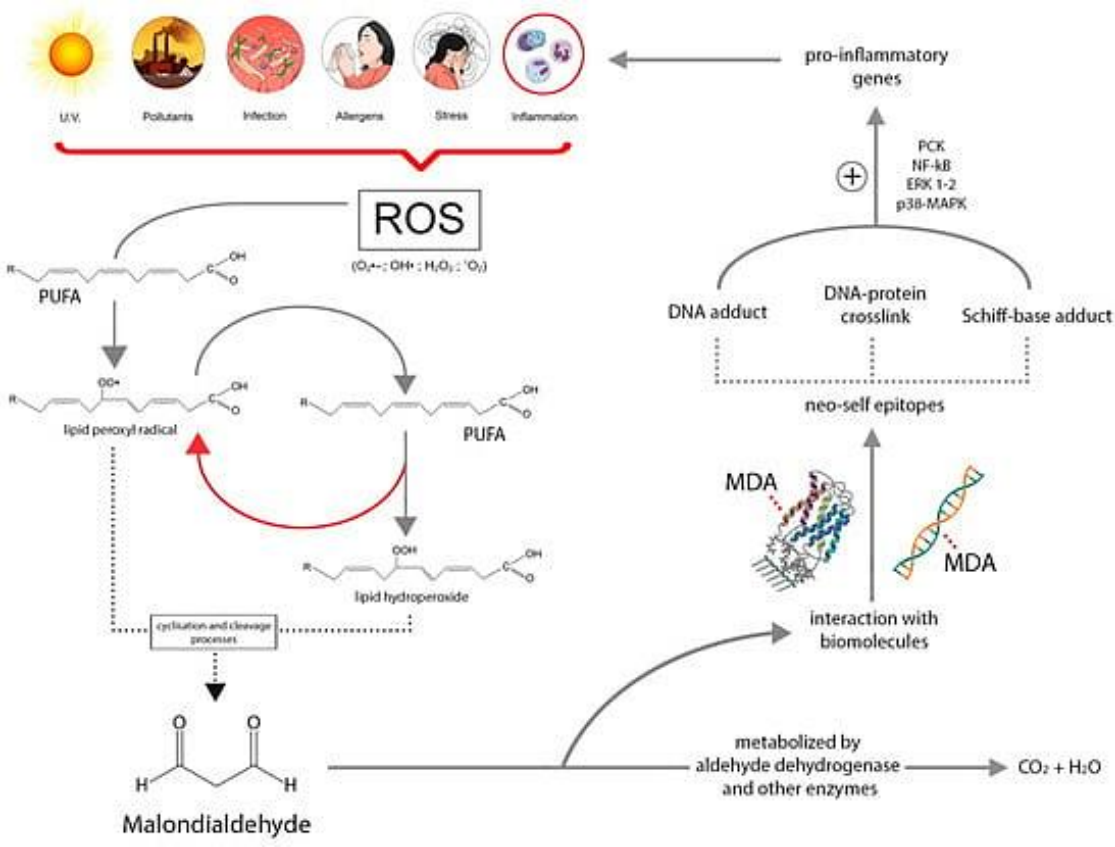
يُستقلَب MDA بواسطة عدة أنزيمات وأبرزها تلك الموجودة ضمن المتقدرات مثل نازعة هيدروجين الألدهيد aldehyde dehydrogenase، ويُطرَح قسم منه في البول، بينما يرتبط قسمٌ آخر منه بروابط تشاركية مع البروتينات والحموض النووية، ليؤدي إلى تغير في بنى الحموض النووية، أو إلى ارتباط تصالبي بين البروتينات وDNA، مما يؤدي أخيراً إلى أذية لهذه الجزيئات الكيميائية الحيوية [72].

تتشكّل العديد من الحواتم epitopes للـMDA بسبب تفاعلاته مع الجزيئات المختلفة والتي تؤدي إلى زيادة التعبير عن العديد من الجينات الالتهابية، وتفعيل العديد من سبل نقل الإشارة الخاصة بالاستجابة الالتهابية، بما فيها سبل نقل الإشارة الخاصة بالبروتين كيناز C، وسبيل p38-MAPK، وسبيل ERK1/2، وسبيل NF-kB، ويبيّن (الشكل 22) مراحل تشكّل MDA الرئيسية، واستقلابه وتفاعلاته [72].

يمكن معايرة MDA في عينات بيولوجية متنوعة بما فيها الدم، والبول، وذلك كدليل على حدوث الشدة التأكسدية، حيث يتواجد في هذه السوائل الحيوية إما بشكل حر، وإما مرتبطاً مع البروتينات والحموض النووية، وفوق أكسدة اللبيدات في الأمراض المختلفة مثل الأمرض الالتهابية، والأمراض الرئوية، والقلبية الوعائية، والأورام، والأمراض التنكسية العصبية [72].

يمكن معايرة MDA كمياً بالعديد من الطرائق، وأبرزها طريقة المعايرة اللونية باستخدام مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer، وتتضمن هذه الطريقة إضافة حمض الثيوبربيتيوريك Thiobarbituric acid (TBA) إلى العينات البيولوجية، فيتفاعل MDA مع TBA معطياً مركباً ملوناً يمكن تحديد تركيزه لونياً [105]. وعلى الرَغم من شيوع استخدام هذه الطريقة اللونية، ولكنّها تفتقر للنوعية، ولذلك طُوّرَت طرق تحليلية جديدة لتحسين نوعيتها وذلك عبر جمع هذه الطريقة اللونية مع طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء high-performance liquid chromatography (HPLC)، كما استُخدِمَت طرق تحليلية أخرى لمعايرة MDA مثل مقياس الكروماتوغرافيا الغازية المرتبطة مع مقياس الكتلة gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)، وتتميز هذه الطرق التحليلية

بكونها أشد حساسية ونوعية من الطريقة اللونية، ولكنّها تحاليلها مرتفعة الثمن، ولا يمكن إجراؤها روتينياً في الممارسة الطبية [103].



(الشكل. 22) مراحل تشكّل MDA الأساسية، واستقلابه وارتباطه مع الجزيئات الحيوية الكيميائية، وتفعيله للسبل الالتهابية.

2-3- دور MDA في الأمراض المختلفة

2-3-1- MDA والأمراض التنفسية

يبدو أنّ الشدة التأكسدية تؤدي دوراً في العديد من الإمراضيات التنفسية مثل الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)، وهجمات هذا الداء COPD Exacerbation، حيث وُجِدَ أنّ للشدة التأكسدية دوراً في إمراضية COPD وحدوث هجماته، وقد دُرِسَ ذلك من خلال معايرة تراكيز MDA المصلية، والتي وُجِدَ أنّها أعلى لدى مرضى COPD

في الحالة المستقرة مقارنة مع الأصحاء [106]، كما وُجِد أنّ تركيز MDA المصلي يرتفع في حالة هجمات COPD، واستمرار ارتفاعه خلال 14 يوماً بعد السورة كان مؤشراً على نكس الحالة وحدوث هجمة COPD [107].

وإلى جانب COPD، فقد وُجِدَ أنّ الشدة التأكسدية تشكّل أحد جوانب الفيزيولوجية المَرَضية للربو، والذي يُعرَف بكونه مرَضاً تنفسياً التهابياً مناعياً مزمناً يتظاهر بانسداد المجرى التنفسي وزيادة حساسية السبل الهوائية للعديد من المحرّضات، حيث تفاقم الشدة التأكسدية الاستجابة الالتهابية في السبل الهوائية عبر زيادة فرط استجابة القصبات الهوائية، وتحريض إفراز العديد من الوسائط الالتهابية، وزيادة إفراز المخاط، كما تؤدي إلى تقبض العضلات الملساء في السبل الهوائية [108]. أُشيرَ إلى أنّ تراكيز MDA المصلية أعلى لدى مرضى الربو مقارنةً بالأصحاء، كما تكون أعلى لدى مرضى الربو غير المضبوط مقارنة بالمضبوط دوائياً [109، 110].

وكما ذكرنا سابقاً فإنّ للشدة التأكسدية دوراً في إمراضية RDS، والتي يُعتقَد أنّ لها دوراً في أذية الأنسجة الرئوية التي ترافق RDS، وقد أُجريَت العديد من الدراسات لتقييم دور الشدة التأكسدية في RDS عبر معايرة واصمات الشدة التأكسدية وأبرزها MDA، حيث وجدت هذه الدراسات ارتفاعاً في تركيز MDA لدى حديثي الولادة المصابين بـRDS [10، 70، 73].

2-3-2- MDA والأمراض القلبية الوعائية

يُعتقَد أنّ تشكّل الجذور الحرة يؤدي دوراً مهماً في إمراضية التصلب العصيدي، حيث تؤكسد الجذور الحرة طبقة الفوسفوليبيد في جزيئة البروتين الشحمي منخفض الكثافة low-density lipoprotein (LDL)، والتي تُعدّ شحوم غير مشبعة، ما يؤدي إلى تشكل LOOH، والذي يتفكك ليعطي منتجات ثانوية أبرزها MDA [111].

يؤدي MDA المتشكّل إلى تعديل بنية LDL، كما يتفاعل مع الحموض الأمينية في البروتينات الموجودة ضمن جزيئة LDL بواسطة تفاعل ميلارد Maillard reaction، ما يؤدي إلى تشكّل روابط متصالبة ضمن هذه البروتينات وبين البروتينات المختلفة [111].

ويؤدي تفاعل المجموعة الألدهيدية في جزيئة MDA مع ثمالة الليزين في أبوبروتين B-100 إلى تعديل بنية هذا البروتين بشكل خاص، وإلى تعديل بنية LDL بشكل كامل أيضاً، ما يؤدي أخيراً إلى ارتباط عدة جزيئات LDL مع بضها [111].

تتعرف البلاعم على جزيئات LDL المعدّلة بواسطة MDA، وتبلعمها ومشكلة ما يُعرَف باسم بالخلايا الرغوية، والتي تتراكم شيئاً فشيئاً على الأوعية الدموية مشكلة آفة قبل عصيدية، والتي تتكلس فيما بعد لتشكّل آفة عصيدية تضيّق لمعة الأوعية الدموية، ما يؤدي أخيراً إلى الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية [111].

وُجِدَ أنّ ارتفاع تركيز MDA المصلي يترافق مع المواتة لدى مرضى قصور القلب المزمن، كما أُشيرَ إلى ارتفاع تركيزه لدى الذكور المصابين بارتفاع الضغط الشرياني. وفيما يتعلق بتركيز LDL المعدّل بواسطة MDA، فقد أُشيرَ إلى ارتفاعه لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة [112].

القسم العملي

(منهج البحث وإجراءاته)

1- المواد والطرائق

1-1- تصميم الدراسة

دراسة حشدية استباقية Prospective Cohort Study.

1-2- مجموعة الدراسة

1-2-1. معايير الاشتمال

1) حديثي ولادة بعمر أقل من 24 ساعة.
2) وجود أعراض الضائقة التنفسية بسبب TTN أو RDS، حيث شُخّصت هاتين الحالتين بالاعتماد على الأعراض السريرية التي تشمل تسرع التنفس (>60 نَفَس في الدقيقة) والطحة والسحب بين الأضلاع والزُرقَة، بالإضافة إلى الموجودات الشعاعية بصورة الصدر.
3) موافقة ذوي حديث الولادة على إدخال طفلهم في الدراسة الحالية.

1-2-2. معايير الاستبعاد

1) حديث ولادة مولود لأم مصابة بالسكري من النمط الثاني أو قبل الإرجاج الحملي أو البدانة BMI>30، أو تمزق الأغشية الباكر.
2) حديثي الولادة ممن لديهم تشوهات خلقية أو متلازمات وراثية، أو وجود حالة نقص أكسجة قبل الولادة، أو وجود كدمات ونزوف.
3) حدوث العسرة التنفسية لأسباب أخرى عدا RDS وTTN.
4) حديثي الولادة المولودين ولادة قيصرية إسعافية.

1-3- الاعتيان

1-3-1. حجم العينة

حُسِبَ حجم العينة باستخدام برنامج G*Power 3.1.9.4، حيث بلغ حجم العينة 300، بحيث تتضمن كل مجموعة 100 حديث ولادة، وذلك على اعتبار حجم تأثير العينة F=0.25، وα=0.05، وقوة الدراسة 0.95.

أُجريَت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي ومشفى التوليد الجامعي في دمشق في شعبة الخديج والوليد، من تاريخ 2022/9/15 وحتى 2023/12/1م

1-3-2. طريقة الاعتيان

بُزِلَت عينة مقدارها 5 مل من الدم من كل حديث ولادة محقق للشروط (الاشتمال والاستبعاد) على أنبوب جاف حتى تمام التخثر في درجة حرارة الغرفة، ومن ثمّ ثُفِلَت العينات، ونُقِلَ المصل فيما بعد إلى أنابيب ابيندروف وحُفِظَت العينات بالدرجة – 80 C^o إلى حين إجراء المعايرات، حيث لم تُجرَ المعايرات مباشرة لضمان أنّ العتائد التجارية المَستخدَمة وجهاز السبيكتروفوتومتر ذاته وبالتالي تقليل الاختلافات الناتجة عن العمل المخبري حتى الحد الأدنى.

1-3-3. تقسيم عينة الدراسة

وزّع المشاركون في هذه الدراسة في ثلاث مجموعات متساوية شملت كل منها 100 حديث ولادة:

- المجموعة الأولى: حديثي الولادة الأصحاء غير المشخصين بـRDS أو TTN (المجموعة الشاهدة).
- المجموعة الثانية: حديثي الولادة المشخصين بـTTN.
- المجموعة الثالثة: حديثي الولادة المشخصين بـRDS.

1-4- المعالم المدروسة

- **البيانات الديموغرافية:** وشملت نمط الولادة، والعمر الحملي لدى الولادة، والوزن لدى الولادة، والجنس، ونتيجة مقياس Apgar في الدقيقة 1 والدقيقة 5.

- **شدة الضائقة التنفسية (إنذار):** حيث وُثّقت الحاجة إلى الدعم التنفسي، ونمط الدعم التنفسي (أوكسجين فقط باستخدام قنية أو تهوية آلية)، ومدة الدعم التنفسي، كما وُثّقت مدة الاستشفاء وحدوث الوفاة.
- **تركيز MDA:** عُوبِرَ تركيز MDA باستخدام عتيدة لونية تجارية من شركة ELK biotechnology الصينية، وذلك وفقاً لتعليمات المصنّع، واستُخدِم جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer الموجود في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق لإجراء المعايرة.
- **تركيز LDH:** عُوبِرَ تركيز LDH باستخدام عتيدة لونية تجارية من شركة ELK biotechnology الصينية، وذلك وفقاً لتعليمات المصنّع، واستُخدِم جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer الموجود في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق لإجراء المعايرة.

1-5- المعايير الأخلاقية المتّبعة في الدراسة

- حصلت هذه الدراسة على موافقة اللجنة الأخلاقية في جامعة دمشق.
- أُخِذَت الموافقة المستنيرة الخطية من والديّ حديث الولادة للمشاركة في هذه الدراسة، وذلك بعد أن شُرِح لهم كامل أهداف الدراسة والمضاعفات التي يمكن حدوثها أثناء الدراسة.
- أُجريَت هذه الدراسة وفق معايير تصريح هلسنكي Declaration of Helsinki المتضمن مجموعة من المبادئ الأخلاقية الواجب تطبيقها في الدراسات المجراة على البشر.

1-5-1. نموذج الموافقة المستنيرة المُستخدَم في الدراسة الحالية

فيما يلي نموذج الموافقة المستنيرة الذي استُخدِم في الدراسة الحالية لأخذ موافقة ذوي حديث الولادة على الدخول في الدراسة الحالية.

جامعة دمشق رقم الحالة

كلية الطب البشري التاريخ / / 202م

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي ذي العنوان

"المالون دي ألدهيد ونازعة هيدروجين اللاكتات كمشعريّ إنذار للعسرة التنفسية عند الوليد: دراسة حشدية"

سيدي/ سيدتي:

- نجري بحثاً حول إمكانية استخدام تراكيز المالون دي ألدهيد ونازعية هيدروجين اللاكتات المصلية في التشخيص التفريقي بين إمراضيتين تنفسيتين شائعتين لدى حديثي الولادة، ومتشابهتان من حيث الأعراض السريرية، وهاتان الإمراضيتان هما متلازمة الضائقة التنفسية، والزلة التنفسية العابرة لدى الوليد، وكذلك في إمكانية استخدام تراكيز المالون دي ألدهيد ونازعية هيدروجين اللاكتات المصلية في التنبؤ بإنذار هاتين الإمراضيتين.
- سيؤخَذ من الوليد عينة دموية وريدية، بالإضافة لبعض المعلومات الطبية من إضبارة الوليد التي لن تشير بأي شكل من الأشكال إلى هويته، ولن تُستخدَم إلا في خدمة البحث العلمي.
- لن تحمل المشاركة في الدراسة أي خطر على حياة طفلك، وإنّ المشاركة فيها طوعية بالكامل، وإنّ رفض المشاركة لن يؤثر على نوعية الخدمة الطبية المقدمة لطفلك، كما يمكنكم الانسحاب منها في الوقت الذي تريدونه.
- يمكنك الاستفسار عن أي جانب من جوانب العملية أو هذا البحث، ويلتزم الباحث بالإجابة على استفساراتك.

نطمح لمشاركتك معنا.

أقرّ أنّني قرأت كامل البنود التي وُرِدَت أعلاه، وأجاب الباحث عن كامل استفساراتي.

اسم ولي أمر الوليد المشارك في في البحث وتوقيعه

اسم الباحث

د. محمدفراس رسلان

1-6- أماكن إجراء الدراسة

أُجريَت الدراسة الحالية في مشفى الأطفال الجامعي ومشفى التوليد الجامعي في دمشق في شعبة الخديج والوليد، من تاريخ 2022/9/15 وحتى 2023/12/1م.

1-7- الدراسة الإحصائية

أُنجِزَت الدراسة الإحصائية باستخدام برمجية SPSS Version 26، وعُبّرَ عن المتغيرات الكمية باستخدام المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري والقيمة العليا والقيمة الدنيا، بينما عُبّرَ عن المتغيرات الاسمية باستخدام التكرارية والنسبة المئوية.

دُرِسَ نمط توزع البيانات باستخدام اختبار one-sample Kolmogorov-Smirnov، حيث وُجِدَ أنّ البيانات في الدراسة تتبع التوزع غير الطبيعي، ولذلك استُخدِم اختبار Mann-Whitney U للمقارنة بين قيم مجموعتين مستقلتين فقط، بينما اختبار Kruskal-Wallis H للمقارنة بين قيم ثلاث مجموعات مستقلة، ومن ثمّ استُخدِمَت المقارنات الثنائية المتعددة لدراسة وجود فرق إحصائي بين كل مجموعتين على حدة. اعتُمِد اختبار Spearman لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية بينما اختبار Chi square لدراسة الارتباط بين المتغيرات الاسمية، واعتُمِدَت قيمة $p\leq0.05$ كقيمة معتدٍ بها إحصائياً في جميع الاختبارات الإحصائية.

استُخدِمَ اختبار ROC curve وحُسِبَت المساحة تحت المنحي Area Under the Curve (AUC) لتقييم إمكانية استخدام تركيز MDA وldh في التشخيص التفريقي بين TTN وRDS، على اعتبار AUC>0.6 تشير إلى إمكانية ذلك، ومن ثمّ حُدِدَت القيمة الحدية Cutoff value ذات الحساسية والنوعية الأفضل للتشخيص التفريقي بين الإمراضيتين.

النتائج

1- البيانات الديموغرافية لعينة الدراسة كاملةً

شملت الدراسة الحالية 300 مشاركاً حققوا شروط الاشتمال والاستبعاد، وُزّعوا في مجموعات الدراسة الثلاثة، وهذه المجموعات على التوالي، المجموعة الشاهدة (100 حديث ولادة)، ومجموعة TTN (100 حديث ولادة)، ومجموعة RDS (100 حديث ولادة).

بلغ متوسط العمر الحملي لمجموعة الدراسة كاملةً 34.48 ± 2.19 أسبوعاً، وكان الحد الأدنى للعمر الحملي 29 أسبوعاً بينما الحد الأعلى فبلغ 38.4 أسبوعاً.

كان متوسط الوزن لدى الولادة في مجموعة الدراسة كاملةً 2.38 ± 0.42 كغ، وتراوحت نتيجة Apgar في الدقيقة الأولى بين 6 و9 درجات، بينما في الدقيقة الخامسة بين 7 و9 درجات.

بلغت نسبة الذكور في عينة الدراسة كاملةً 161 (53.7%) بينما الإناث 139 (46.3%)، وكانت الولادة القيصرية هي الأشيع في الدراسة الحالية حيث بلغت نسبة إجرائها 64.7%، يبيّن (الجدول 2) كامل البيانات الديموغرافية المتعلقة بكامل عينة الدراسة.

يبين (الجدول 3) البيانات الديموغرافية الخاصة بكل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة، كما يبيّن وجود فرق معتد به إحصائياً من عدمه بين هذه المجموعات.

الجدول 2 – البيانات الديموغرافية لعينة الدراسة كاملةً

	المتوسط ± الانحراف المعياري	**الحد الأدنى**	**الحد الأعلى**
العمر الحملي (أسبوع)*	34.48 ± 2.19	29	38.4

الوزن عند الولادة (كغ)*	2.38 ± 2.38	1.1	3.9
مجموع أبغار في الدقيقة *1 Apgar score (1 min)	1 ± 7	6	9
مجموع أبغار في الدقيقة *5 Apgar score (5 min)	1 ± 8	6	9
الجنس+ ذكر أنثى	(%53.7) 161 (%46.3) 139	-	-
نوع الولادة + ولادة طبيعية ولادة قيصرية	(%35.3) 106 (%64.7) 194	-	-
عمر الأم (سنة)*	2.34 ± 22.24	18	30

* عُبّرَ عن هذه القيم باستخدام المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري.

+ عُبّرَ عن هذه القيم باستخدام التكرارية (النسبة المئوية).

الجدول 3 – البيانات الديموغرافية لكل مجموعة مدروسة على حدة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS	p value
العمر الحملي (أسبوع)#	1.54 ± 35.86 (38.4 – 33)	1.3 ± 35 (37 – 33)	2.14 ± 32.58 (36 – 29)	*p≤0.001
الوزن عند الولادة (كغ)#	0.43 ± 2.77 (3.9 – 2.2)	0.22 ± 2.05 (2.7 – 1.9)	0.42 ± 1.2 (2.3 – 1.1)	*p≤0.001
مجموع أبغار في الدقيقة 1# Apgar score (1 min	0.82 ± 7.66 (9 – 6)	0.58 ± 7.1 (8 – 6)	0.62 ± 6.24 (8 – 6)	*p≤0.001
مجموع أبغار في الدقيقة 5# Apgar score (5 min	0.57 ± 8.56 (9 – 7)	0.66 ± 8.36 (9 – 7)	0.69 ± 7.78 (9 – 6)	*p≤0.001
الجنس+ ذكر أنثى	(%43) 43 (%57) 57	(%47) 47 (%53) 53	(%71) 71 (%29) 29	*p≤0.001

نوع الولادة + **ولادة طبيعية** **ولادة قيصرية**	(%46) 46 (%54) 54	(%38) 38 (%62) 62	(%22) 22 (%78) 78	*0.001
عمر الأم (سنة)#	2.52 ± 22.86 (30−18)	2.22 ± 22.02 (26 − 18)	2.4 ± 23.2 (28 − 18)	0.096

عُبّرَ عن هذه القيم باستخدام المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري (القيمة الدنيا – القيمة العليا).

+ عُبّرَ عن هذه القيم باستخدام التكرارية (النسبة المئوية).

* يوجد فرق معتد به إحصائياً $p\leq0.05$

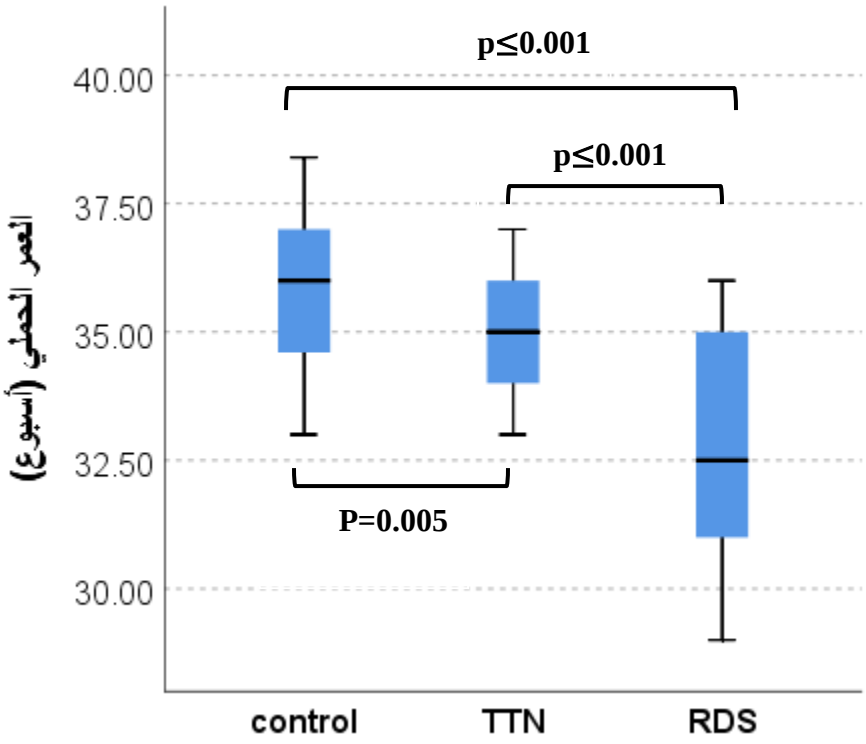
2-1- مقارنة عمر الأم بين مجموعات الدراسة الثلاثة

بيّنت نتائجنا عدم وجود فرق معتد به إحصائياً بين مجموعات الدراسة بما يتعلق بعمر الأم، حيث كان متوسط عمر الأم في المجموعة الشاهدة 22.86 ± 2.52 عاماً، بينما في مجموعة TTN فكان 22.02 ± 2.22 عاماً، وفي مجموعة RDS فبلغ 23.2 ± 2.4 وكانت $p=0.096$، ومن ثمّ لا تأثير لعمر الأم على تطور TTN أو RDS في الدراسة الحالية.

2-2- مقارنة العمر الحملي بين مجموعات الدراسة الثلاثة

بلغ متوسط العمر الحملي لدى المجموعة الشاهدة 35.86 ± 1.54 أسبوعاً، بينما في مجموعة TNN فبلغ 35 ± 1.3 أسبوعاً، وفي مجموعة RDS كان متوسط العمر الحملي 32.58 ± 2.14 أسبوعاً وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة حيث $p\leq0.001$ لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis.

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث p=0.005، كما وُجِدَ فرقٌ معتدٌ به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وRDS حيث p≤0.001، وكذلك بين TTN وRDS حيث p≤0.001 (الشكل 23).

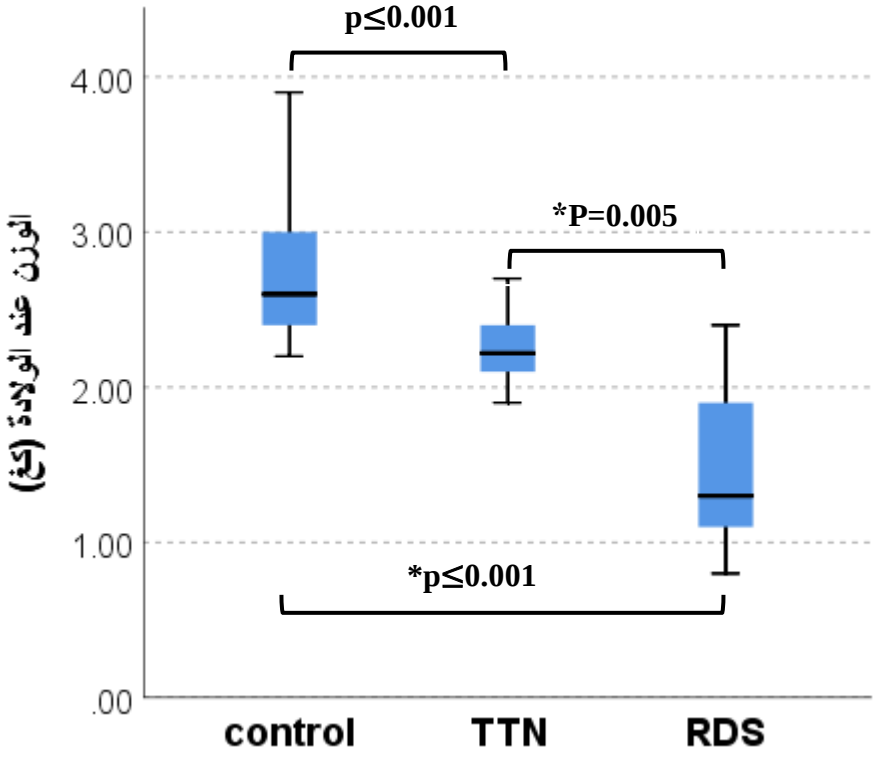


(الشكل. 23) مقارنة العمر الحملي بين مجموعات الدراسة الثلاثة.

2-3- مقارنة الوزن لدى الولادة بين مجموعات الدراسة الثلاثة

فيما يتعلق بالوزن عند الولادة، كان متوسط الوزن في المجموعة الشاهدة 2.77 ± 0.43، بينما في مجموعة TTN 2.25 ± 0.22 كغ، وبلغ متوسط الوزن في مجموعة RDS 1.2 ± 0.42، ولُوحِظَ وجود فرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة $p\leq0.001$ وذلك لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis.

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث $p\leq0.001$، كما وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وRDS حيث $p\leq0.001$، وكذلك بين TTN وRDS حيث $p=0.005$ (الشكل 24).

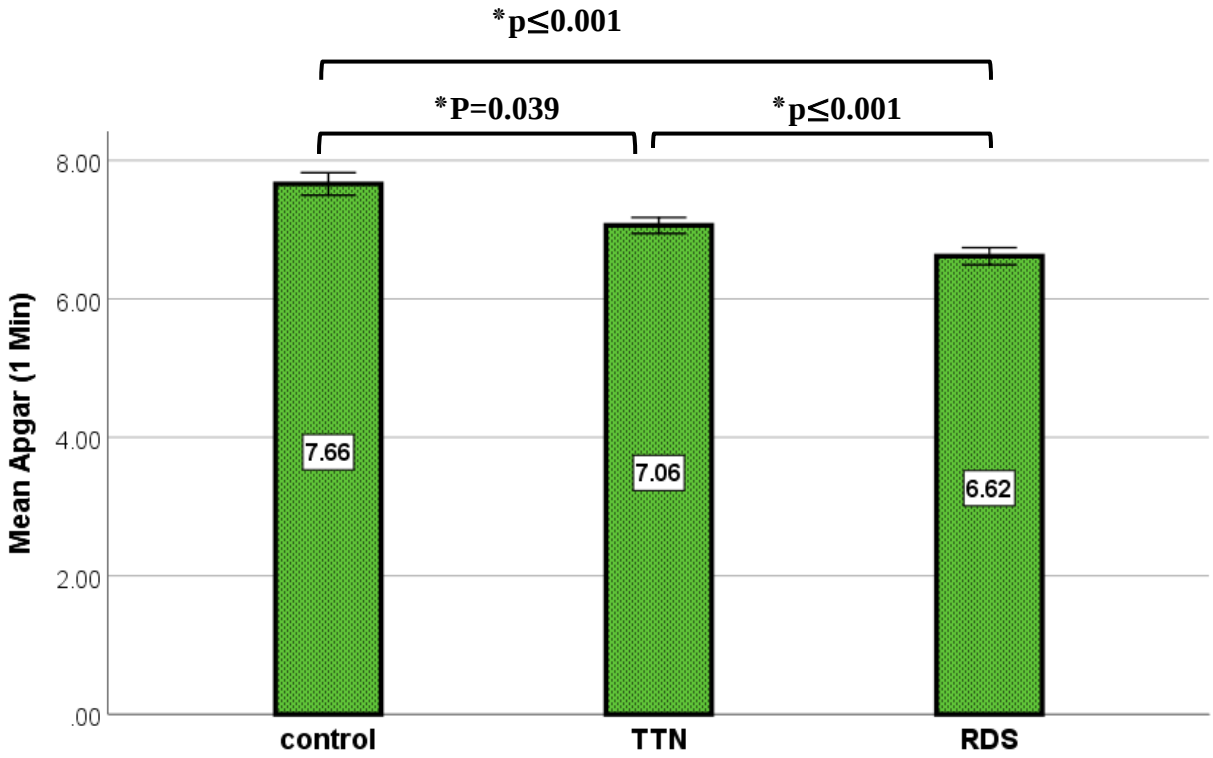


(الشكل. 24) مقارنة الوزن لدى الولادة بين مجموعات الدراسة الثلاثة.

2-4- مقارنة مجموع أبغار في الدقيقة الأولى بين مجموعات الدراسة الثلاثة

بلغ متوسط مجموع أبغار في الدقيقة الأولى بعد الولادة في المجموعة الشاهدة 7.66 ± 0.82، لينخفض في مجموعة TTN ويصبح 7.1 ± 0.58، لينخفض أكثر في مجموعة RDS ليصبح 6.61 ± 0.62، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة لدى تطبيق اختبار Kruskal wallis.

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث p=0.039، كما وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وRDS حيث p≤0.001، وكذلك بين TTN وRDS حيث p≤0.001 (الشكل 25).

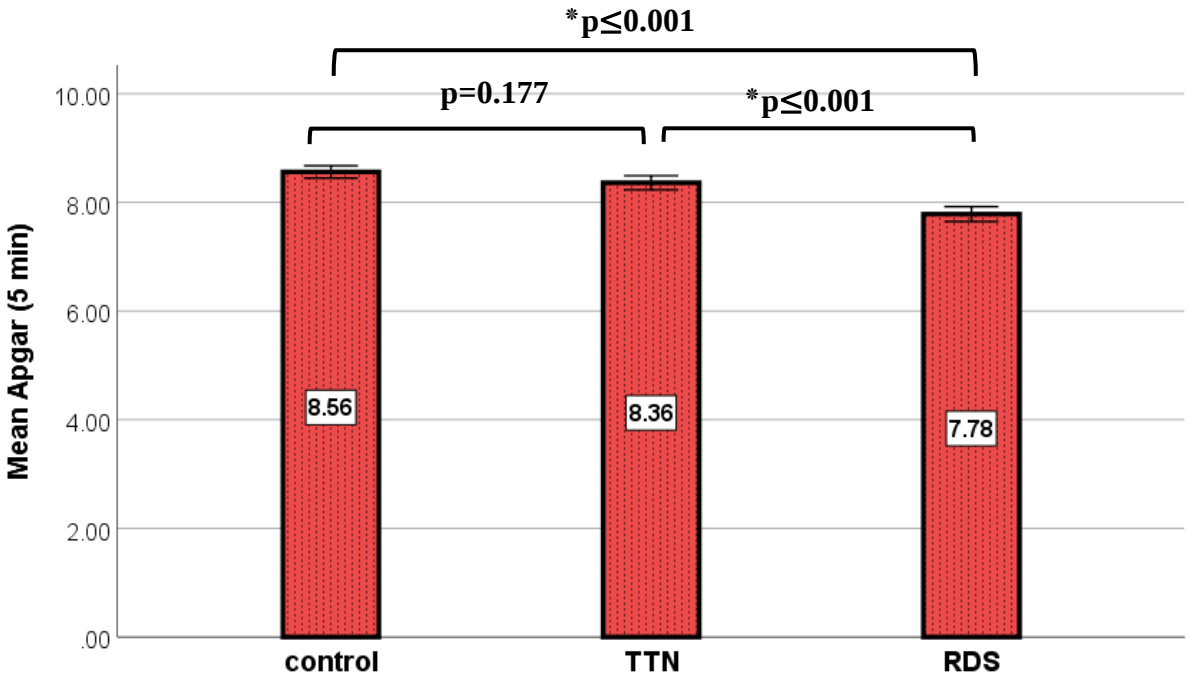


(الشكل. 25) مقارنة نتيجة مقياس Apgar في الدقيقة الأولى بين مجموعات الدراسة الثلاثة.

2-5- مقارنة مجموع أبغار في الدقيقة الخامسة بين مجموعات الدراسة الثلاثة

بلغ متوسط مجموع أبغار في الدقيقة الخامسة بعد الولادة في المجموعة الشاهدة 8.56 ± 0.57، لينخفض في مجموعة TTN ويصبح 8.36 ± 0.66، لينخفض أكثر في مجموعة RDS ليصبح 7.78 ± 0.69، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis حيث $p\leq0.001$.

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وRDS حيث $p\leq0.001$، وكذلك بين TTN وRDS حيث $p\leq0.001$، بينما لم تبيّن نتائجنا وجود فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث $p=0.117$ (الشكل 26).



(الشكل. 26) مقارنة نتيجة مقياس أبغار في الدقيقة الخامسة لدى مجموعات الدراسة الثلاثة.

2-6- علاقة الجنس مع مجموعات الدراسة الثلاثة

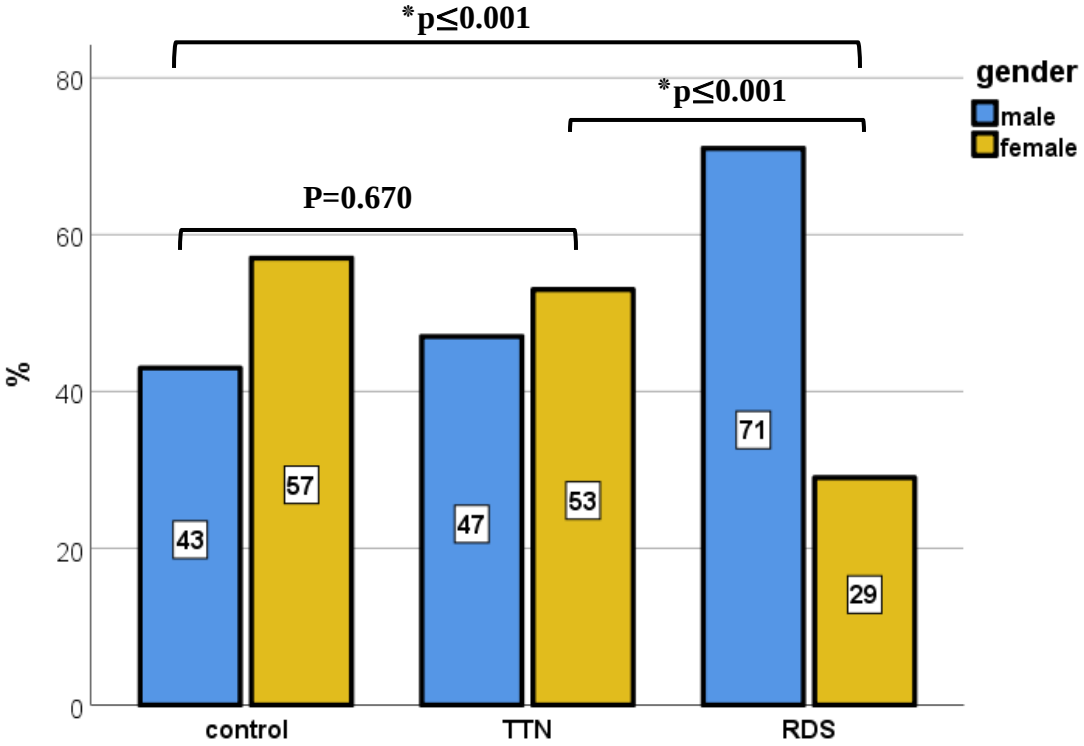
كانت RDS أشيع لدى الذكور (71%)، بينما TTN أشيع لدى الإناث (53%)، وبلغت نسبة الإناث في المجموعة الشاهدة (57%)، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة $p\leq0.001$.

وباستخدام Fisher exact test للمقارنات الثنائية بين المجموعات، تبيّن ما يلي (الشكل 27):

لا يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وTTN من حيث الجنس $p=0.670$.

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وRDS، حيث لُوحِظ شيوع RDS لدى الذكور بنسبة أكبر وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$.

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين TTN وRDS، حيث لُوحِظ شيوع RDS لدى الذكور بنسبة أكبر وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$.



(الشكل. 27) مقارنة نسبة الذكور والإناث بين مجموعات الدراسة.

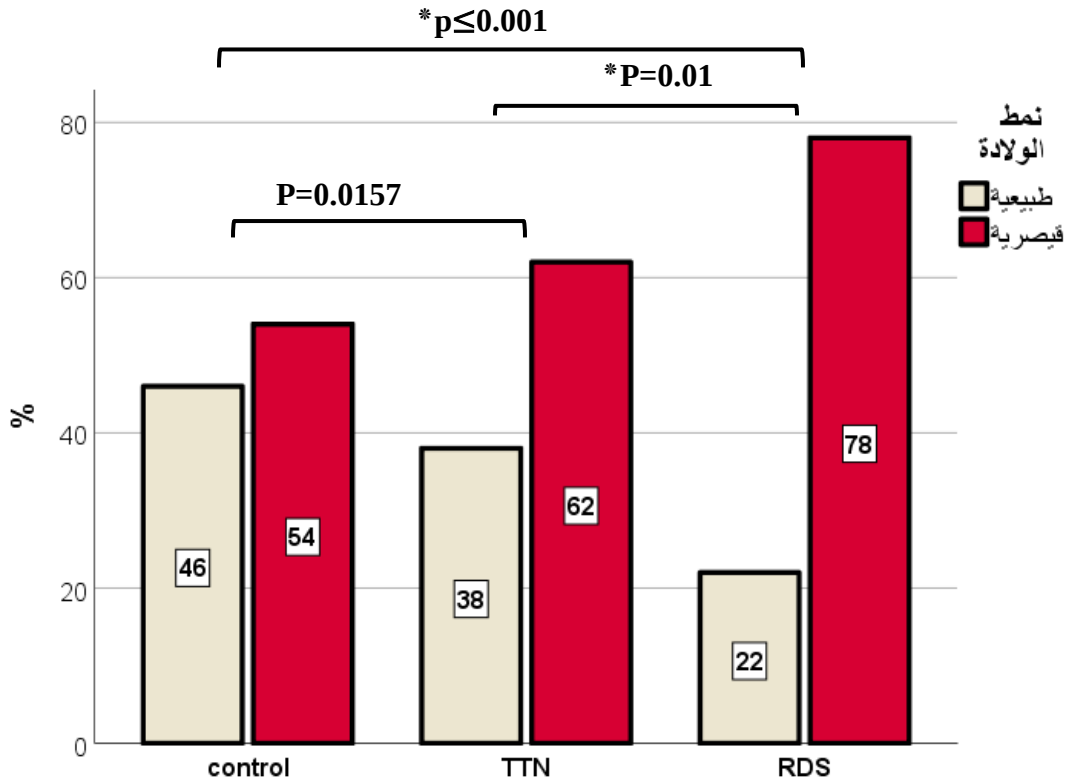
2-7- نمط الولادة بين مجموعات الدراسة الثلاثة

بلغت نسبة الولادة القيصرية في المجموعة الشاهدة 54%، وارتفعت هذه النسبة لتبلغ 62% في مجموعة TTN، وارتفعت بشكل أكبر في مجموعة RDS لتصبح 78%، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة p=0.001. وباستخدام Fisher exact test للمقارنات الثنائية بين المجموعات، تبيّن ما يلي (الشكل 28):

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وTTN من حيث نمط الولادة p=0.0157.

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وRDS، حيث لُوحِظ شيوع RDS لدى المولودين ولادة قيصرية بنسبة أكبر وبفرق معتد به إحصائياً p≤0.001.

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين TTN وRDS، حيث لُوحِظ شيوع RDS لدى المولودين ولادة قيصرية بنسبة أكبر وبفرق معتد به إحصائياً p=0.01.



(الشكل. 28) مقارنة نمط الولادة بين المجموعات الثلاثة.

3- متطلبات الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء والوفاة بين مجموعات الدراسة الثلاثة

يبيّن (الجدول 4) حاجة المشاركين في المجموعات الثلاثة إلى الدعم التنفسي، ونوع هذا الدعم سواء كان أوكسجين فقط أم تهوية ميكانيكية، كما يبيّن مدة الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء، وحدوث الوفاة، كما يبيّن هذا الجدول وجود فرق إحصائي بين مجموعات الدراسة من حيث هذه المتغيرات المدروسة، حيث طُبّقَ اختبار Chi square للمقارنة بين النسب المئوية، واختبار Kruskal Wallis للمقارنة بين المتغيرات الكمية.

الجدول 4 – متطلبات الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء والوفاة في مجموعات الدراسة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS	p value
الحاجة للدعم التنفسي+				
نعم	(%0) 0	(%85) 85	(%100) 100	*p≤0.001
لا	(%100) 100	(%15) 15	(%0) 0	
	N=0	N=85	N=100	
نوع الدعم التنفسي+				
أوكسجين	(%0) 0	(%97.6) 83	(%14) 14	*p≤0.001
تهوية ميكانيكية	(%0) 0	(%2.4) 2	(%86) 86	

مدة الدعم التنفسي (يوم)#	-	0.17 ± 2.16 (3.5 – 0.5)	2.68 ± 8.76 (14– 3)	*p≤0.001
O2 التهوية الميكانيكية	–	0.3 ± 1.9 (3 – 0.5)	1.54 ± 5.71 (9 – 4)	
	–	0.31 ± 2.5 (3.2 – 1)	2.5 ± 9.26 (14 – 3)	
مدة الاستشفاء (يوم)#	-	0.58 ± 2.89 (3.5–1)	2.72 ± 10.34 (16 – 4)	*p≤0.001
حدوث الوفاة+				
نعم	(%0) 0	(%0) 0	(%43) 43	*P=0.019
لا	(%100) 100	(%100) 100	(%57) 57	

عُبّرَ عن هذه القيم باستخدام المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري (القيمة الدنيا – القيمة العليا).

+ عُبّرَ عن هذه القيم باستخدام التكرارية (النسبة المئوية).

* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05

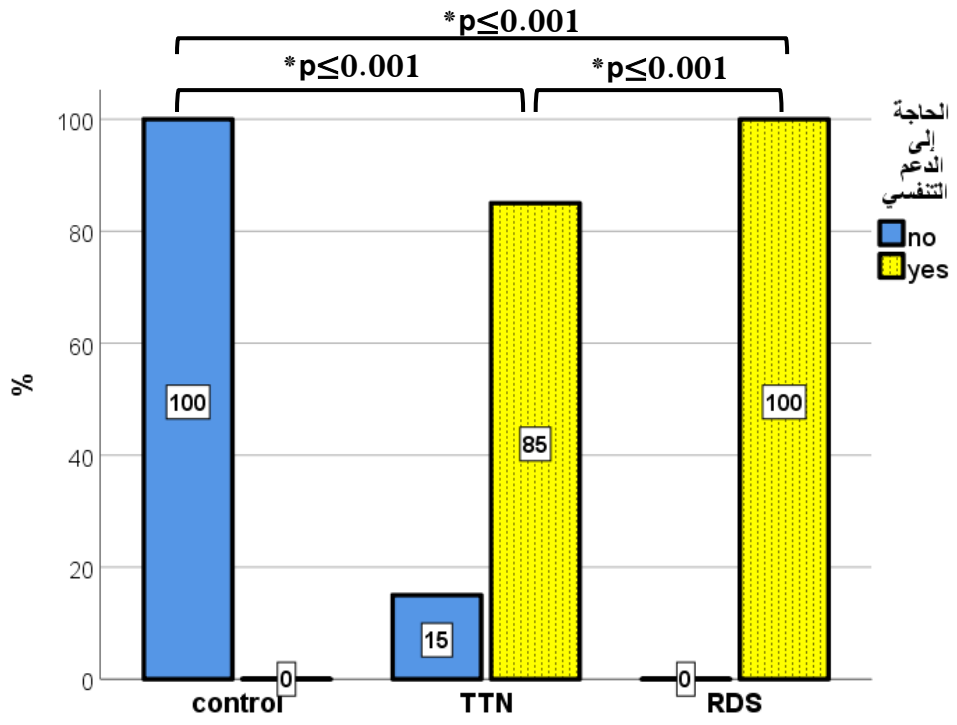
3-1- الحاجة إلى الدعم التنفسي

بيّنت النتائج عدم حاجة أي من المشاركين في المجموعة الشاهدة إلى الدعم التنفسي بعد الولادة، وارتفعت هذه النسبة حتى 85% في مجموعة TTN، لتصل حتى 100% في مجموعة RDS، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة $p\leq0.001$، وباستخدام Fisher exact test للمقارنات الثنائية بين المجموعات، تبيّن ما يلي (الشكل 29):

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وTTN من حيث الحاجة للدعم التنفسي $p\leq0.001$.

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وRDS، حيث لُوحِظَت الحاجة للدعم التنفسي بشكل أكبر لدى مجموعة RDS وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$.

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين TTN وRDS، حيث لُوحِظَت الحاجة للدعم التنفسي بشكل أكبر لدى مجموعة RDS وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$.

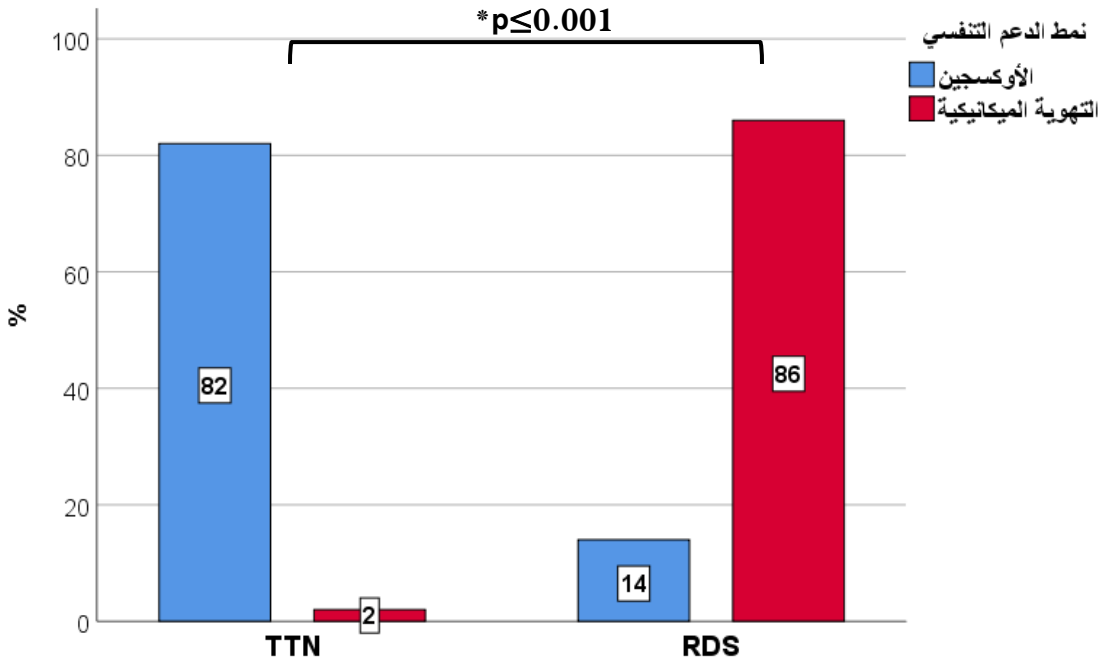


(الشكل. 29) مقارنة الحاجة إلى الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة.

3-2- نمط الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة

بيّنت النتائج حاجة 2% في مجموعة TTN إلى التهوية الميكانيكية بعد الولادة، وارتفعت هذه النسبة لتصل حتى 86% في مجموعة RDS، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة $p\leq0.001$، وباستخدام Fisher exact test للمقارنات الثنائية بين المجموعات، تبيّن ما يلي (الشكل 30):

يوجد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين TTN وRDS، حيث لُوحِظَت الحاجة للدعم التنفسي باستخدام التهوية الميكانيكية بشكل أكبر لدى مجموعة RDS حيث $p\leq0.001$.

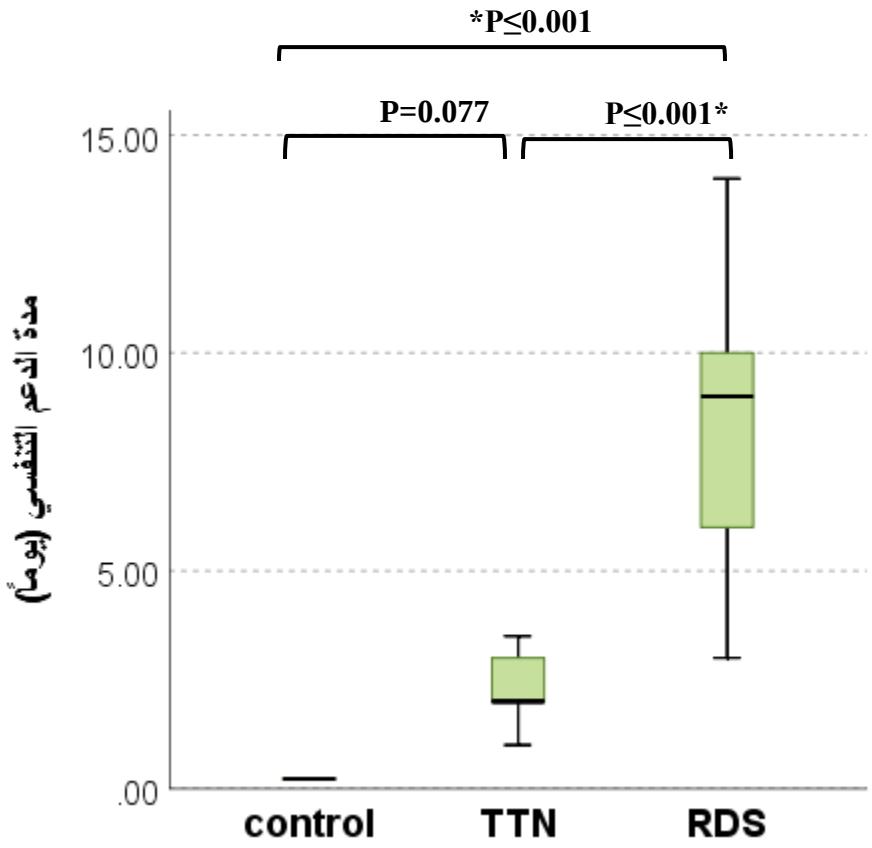


(الشكل. 30) مقارنة نمط الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة.

3-3- مدة الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة

بلغ متوسط مدة الدعم التنفسي بعد الولادة في المجموعة الشاهدة 0 يوماً، ليرتفع في مجموعة TTN ويصبح 2.16 ± 0.71 يوماً، وارتفع أكثر في مجموعة RDS ليصبح 8.76 ± 2.68 يوماً، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis حيث $p\leq0.001$.

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وRDS حيث $p\leq0.001$، وكذلك بين TTN وRDS حيث $p\leq0.001$، وبين المجموعة الشاهدة وTTN حيث $p=0.077$ (الشكل 31).

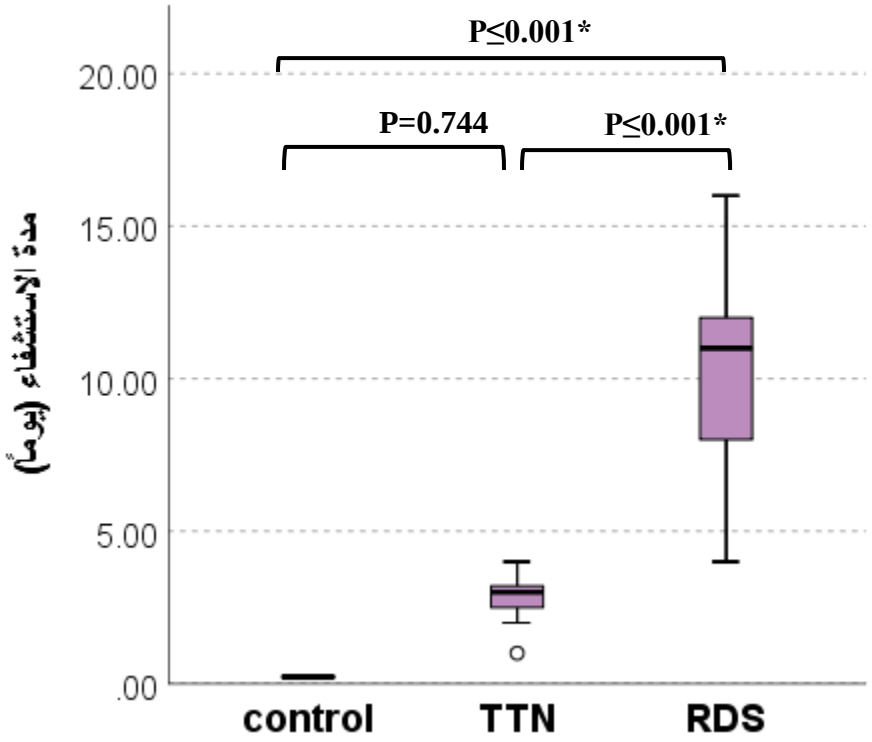


(الشكل. 31) مقارنة مدة الدعم التنفسي لدى مجموعات الدراسة.

3-4- مدة الاستشفاء لدى مجموعات الدراسة

بلغ متوسط مدة الاستشفاء في المجموعة الشاهدة 0 يوماً، ليرتفع في مجموعة TTN ويصبح 2.89 ± 0.54 يوماً، وارتفع أكثر في مجموعة RDS ليصبح 10.34 ± 2.72، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis حيث $p\leq0.001$.

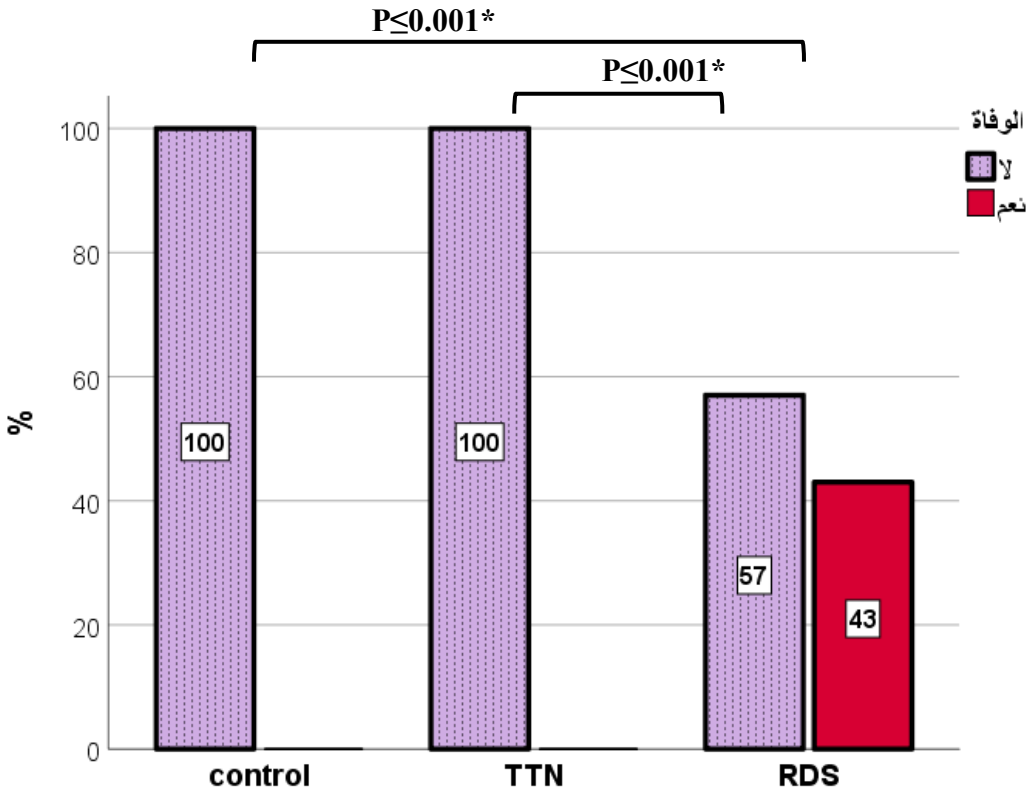
ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، لم يوُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث $p=0.744$، بينما وُجِد فرق معتد به إحصائياً بين المجموعة الشاهدة وRDS حيث $p\leq0.001$، وكذلك بين TTN وRDS حيث $p\leq0.001$ (الشكل 32).



(الشكل. 32) مقارنة مدة الاستشفاء بين مجموعات الدراسة الثلاثة.

3-5- حدوث الوفاة لدى مجموعات الدراسة

بلغت نسبة الوفاة في المجموعتين الشاهدة و TTN 0%، بينما بلغت في مجموعة RDS نسبة 43%، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة $p\leq0.001$. وباستخدام اختبار Fisher exact test، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين الشاهدة وRDS، وTTN وRDS حيث $p\leq0.001$ (الشكل 33).



(الشكل. 33) مقارنة نسبة حدوث الوفاة بين مجموعات الدراسة الثلاثة.

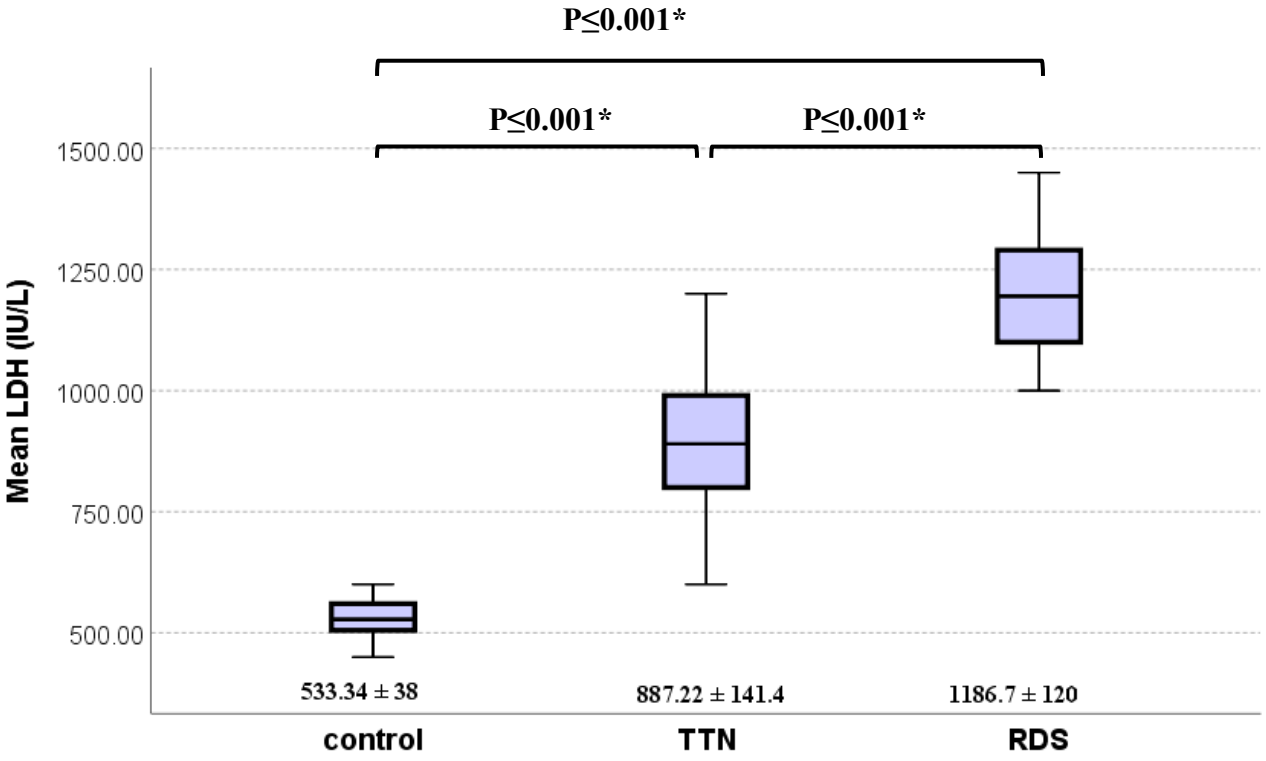
4- تركيز LDH في مجموعات الدراسة

بلغ متوسط تركيز LDH في المجموعة الشاهدة 533.34 ± 38، ليرتفع في مجموعة TTN ويصبح 887.22 ± 141.39، وارتفع أكثر في مجموعة RDS ليصبح 1186.7 ± 120، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis حيث $p\leq0.001$ (الجدول 5).

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً في تركيز LDH بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث $p\leq0.001$، وبين المجموعة الشاهدة وRDS حيث $p\leq0.001$، وكذلك بين TTN وRDS حيث $p\leq0.001$ (الشكل 34).

الجدول 5 – تركيز LDH في مجموعات الدراسة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS	p value
تركيز LDH المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري (الحد الأدنى – الحد الأعلى) (IU/L)	38 ± 533.34 (600 – 450)	141.4 ± 887.22 (1200 – 600)	120 ± 1186.7 (1450 – 1000)	*$p\leq0.001$



(الشكل. 34) مقارنة تركيز LDH بين مجموعات الدراسة الثلاثة.

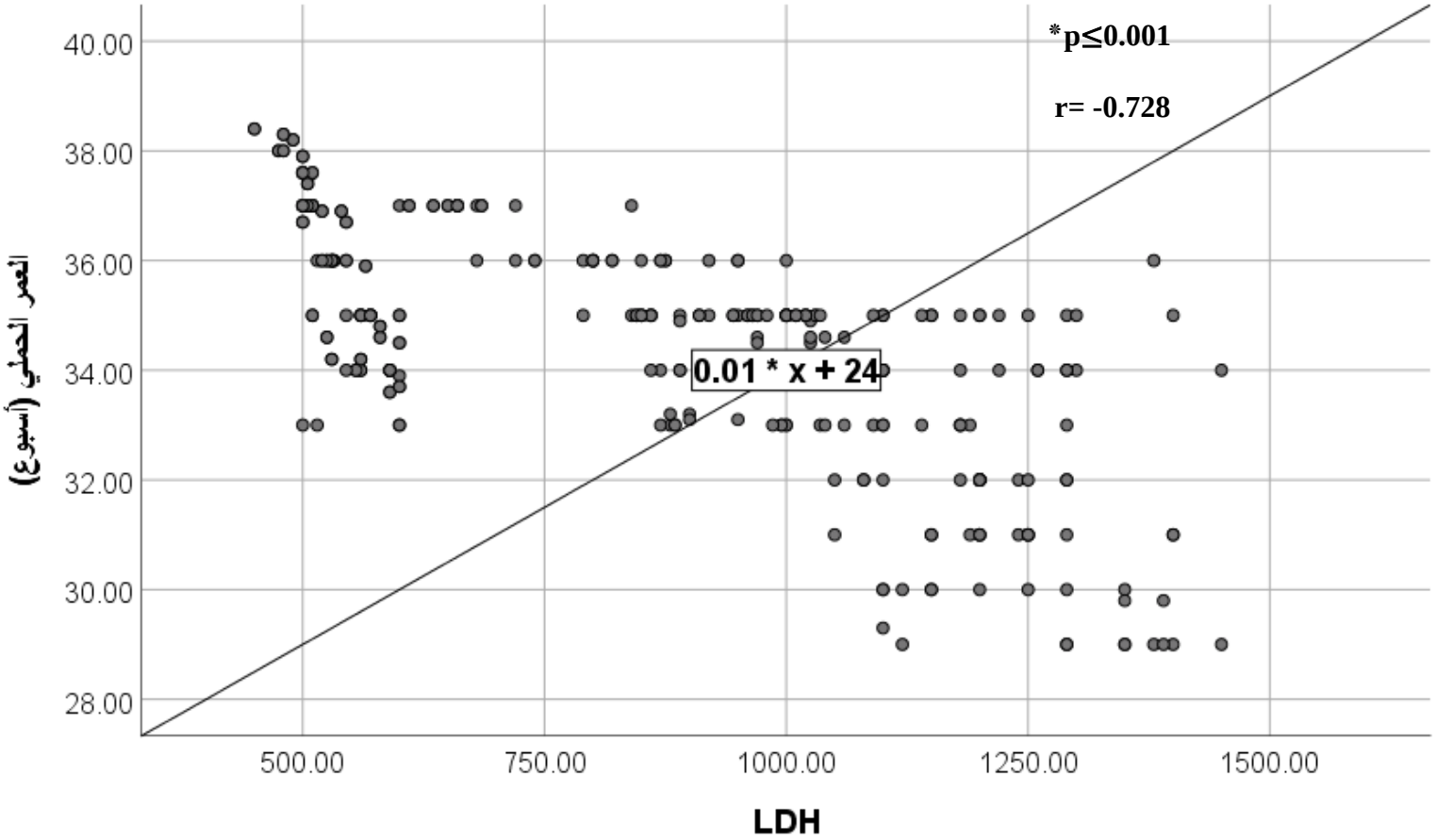
4-1- علاقة تركيز LDH مع المتغيرات الديموغرافية في عينة الدراسة كاملة

وُجِدَ ارتباط عكوس بين تركيز LDH والعمر الحملي (الشكل 35)، والوزن عند الولادة (الشكل 36)، ومجموع أبغار في الدقيقتين 1 و5، كما وُجِدَ أنّ تركيز LDH أعلى لدى الذكور (الشكل 37)، وأعلى لدى المولودين ولادة قيصرية، ويمثّل (الجدول 6) العلاقة بين تركيز LDH والمتغيرات الديموغرافية.

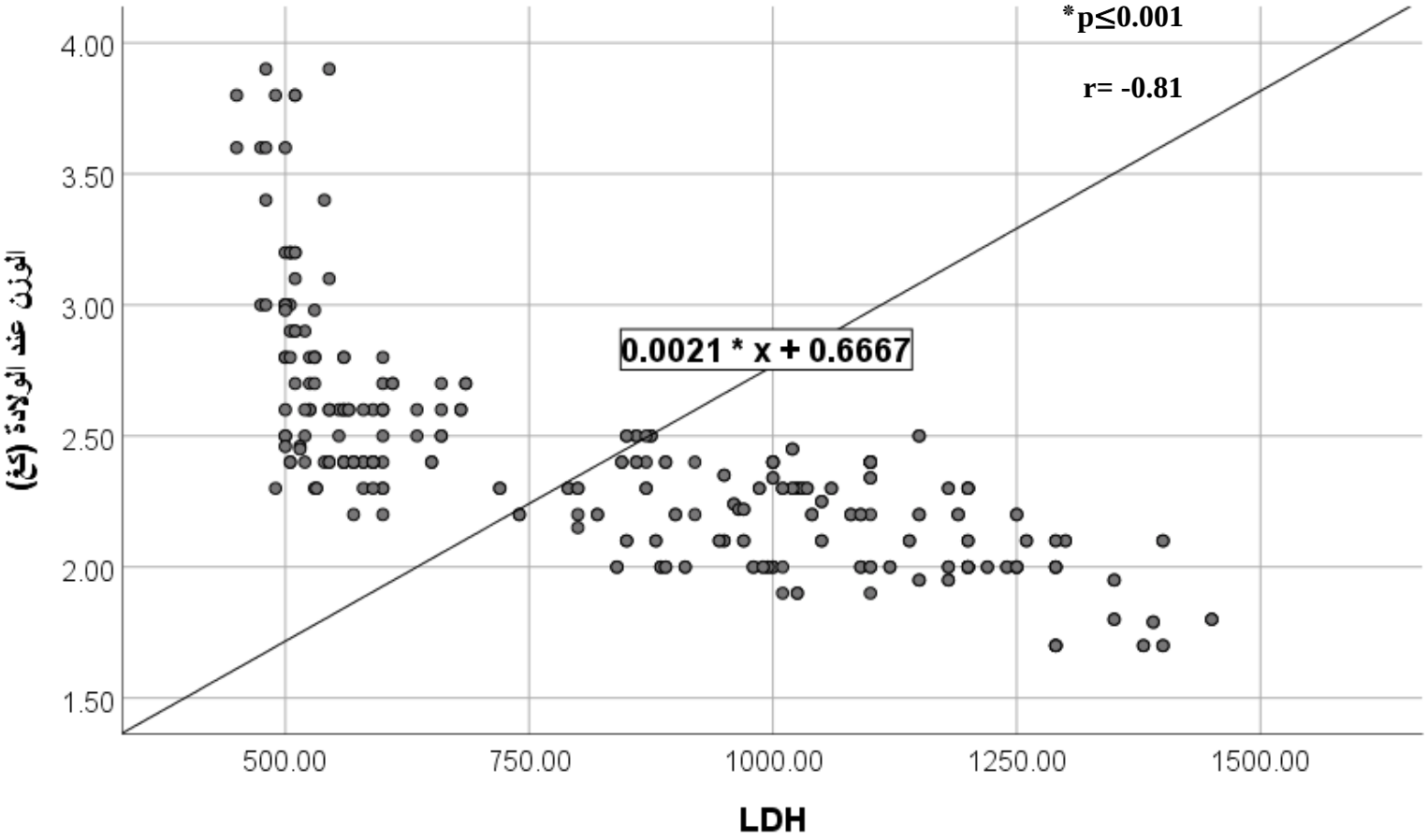
الجدول 6 – علاقة المتغيرات الديموغرافية مع تركيز LDH

	P value	R
العمر الحملي	*p≤0.001	−0.728
الوزن عند الولادة	*p≤0.001	−0.81
مجموع أبغار في الدقيقة 1 **Apgar score (1 min)**	*p≤0.001	−0.647
مجموع أبغار في الدقيقة 5 **Apgar score (5 min)**	*p≤0.001	−0.549
الجنس **ذكر** **أنثى**	*p≤0.001	-
نوع الولادة	*p≤0.001	-

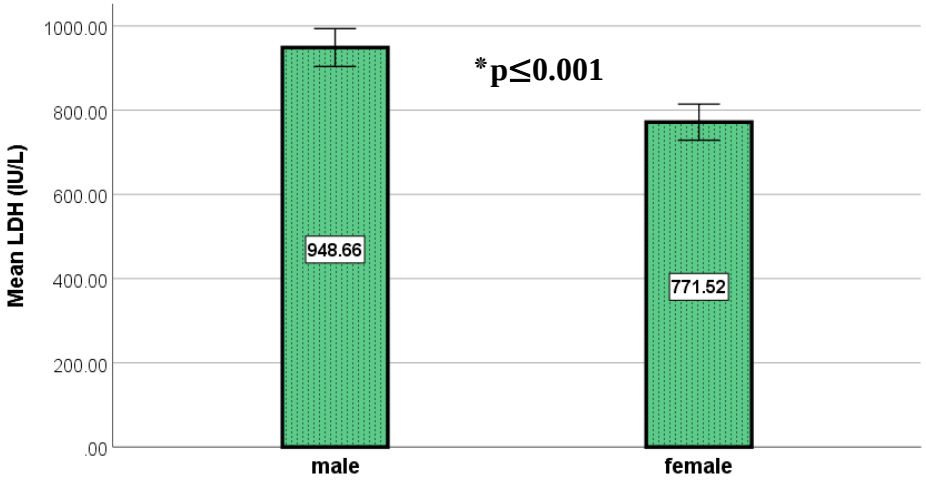
عمر الأم (سنة)	0.116	-
* يوجد فرق معتد به إحصائياً $p \leq 0.05$		



(الشكل. 35) العلاقة بين تركيز LDH والعمر الحملي، حيث يُلاحَظ الارتباط العكوس بينهما.



(الشكل. 36) علاقة تركيز LDH مع الوزن لدى الولادة، حيث يُلاحَظ الارتباط العكسي بينهما.



(الشكل. 37) علاقة تركيز LDH مع الجنس في عينة الدراسة.

4-2- علاقة تركيز LDH مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة

وُجِدَ ارتباط عكوس بين تركيز LDH والعمر الحملي، والوزن عند الولادة، ومجموع أبغار في الدقيقتين 1 و5، كما وُجِدَ أنّ تركيز LDH أعلى لدى الذكور، وأعلى لدى المولودين ولادة قيصرية، ويمثّل (الجدول 7) العلاقة بين تركيز LDH والمتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة مدروسة على حدة.

ومن ثمّ يُلاحَظ تماثل نتائج ارتباط تراكيز LDH والمتغيرات الديموغرافية بين المجموعة الكاملة والمجموعات المدروسة كل على حدة، أي أنّ العمر الحملي والوزن لدى الولادة يرتبطان عكسياً مع تركيز LDH، كما تترافق التراكيز الأعلى من LDH مع انخفاض مجموع أبغار في الدقيقتين 1 و5، وترتفع تراكيز LDH بشكل أكبر لدى الذكور ولدى الولادة القيصرية.

الجدول 7 – علاقة تركيز LDH مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS
العمر الحملي (أسبوع)	*p≤0.001 r= -0.84	*p≤0.001 r= -0.773	*p≤0.001 r= - 0.455
الوزن عند الولادة (كغ)	*p≤0.001 r= -0.63	*p≤0.001 r= -0.654	*p≤0.001 r= -0.741
مجموع أبغار في الدقيقة 1 Apgar score (1 min)	*p≤0.001 r= -0.716	*p≤0.001 r= -0.579	*p≤0.001 r= -0.507

مجموع أبغار في الدقيقة 5 **Apgar score (5 min)**	*p≤0.001 r= -0.595	*p≤0.001 r= -0.619	*p≤0.001 r= - 0.608
الجنس	*p=0.008	*p=0.005	*p=0.005
نوع الولادة	*p≤0.001	*P=0.002	*p≤0.001
عمر الأم (سنة)	p=778	p=0.56	p=0.412

* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05

4-3- علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً

يبين (الجدول 8) البيانات المتعلقة بتركيز LDH والحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة.

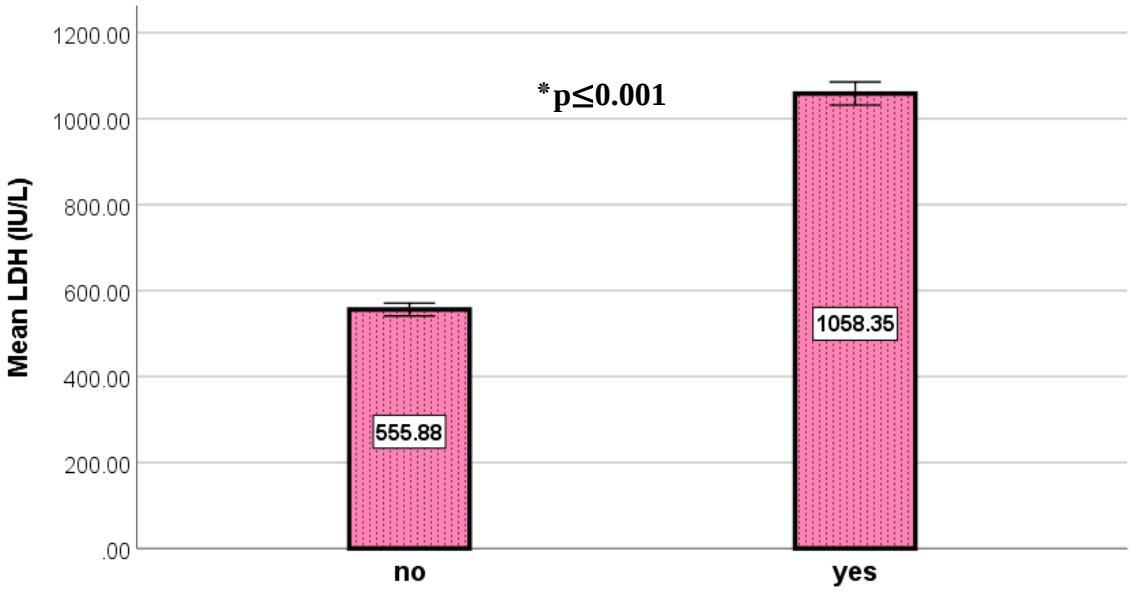
كانت تراكيز LDH أعلى لدى الحاجة للدعم التنفسي وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$* (الشكل 38)، ولدى المقارنة بين الحاجة للدعم التنفسي باستخدام الأوكسجين فقط أو باستخدام التهوية الميكانيكية، كانت تراكيز LDH أعلى في مجموعة التهوية الميكانيكية $p\leq0.001$* (الشكل 39).

وُجِدَ أيضاً علاقة ارتباط طردية بين تركيز LDH ومدة الحاجة للدعم التنفسي (الشكل 40)، وكذلك بين تركيز LDH ومدة الاستشفاء حيث $p\leq0.001$* في كلتي الحالتين (الشكل 41)، كما وُجِدَ أنّ تركيز LDH أعلى لدى ممّن حدثت لديهم الوفاة $p\leq0.001$* (الشكل 42).

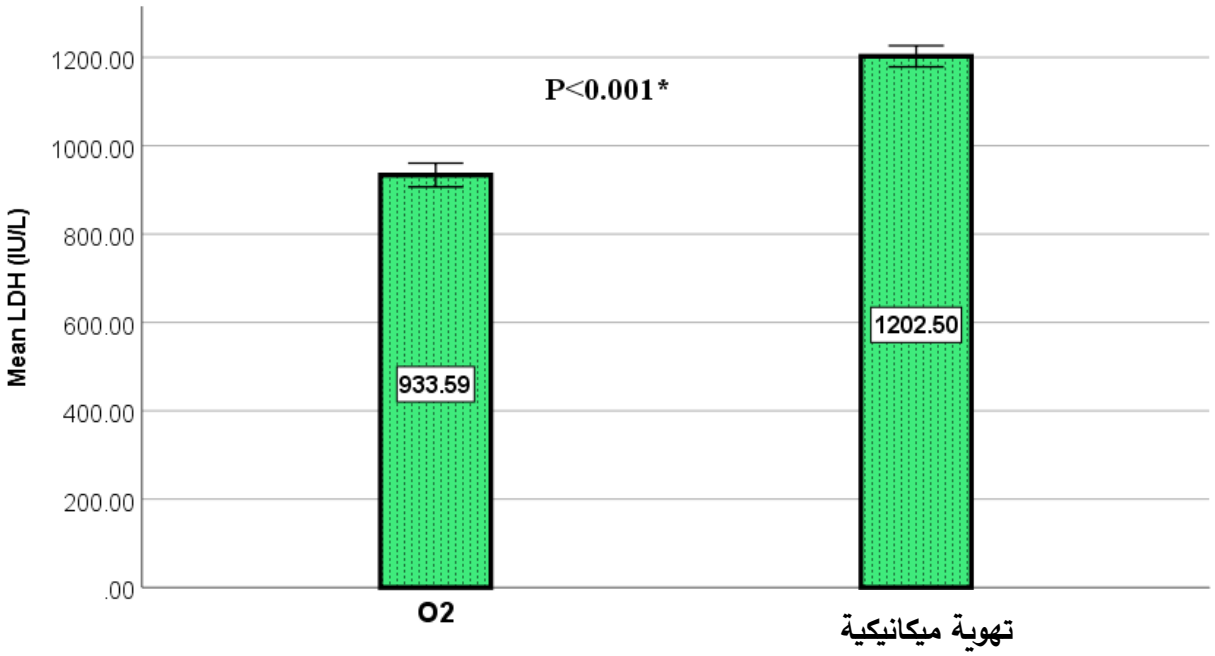
الجدول 8 - علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً

	p value	r
الحاجة للدعم التنفسي	*p≤0.001	-
نوع الدعم التنفسي **أوكسجين** **تهوية ميكانيكية**	*p≤0.001	-

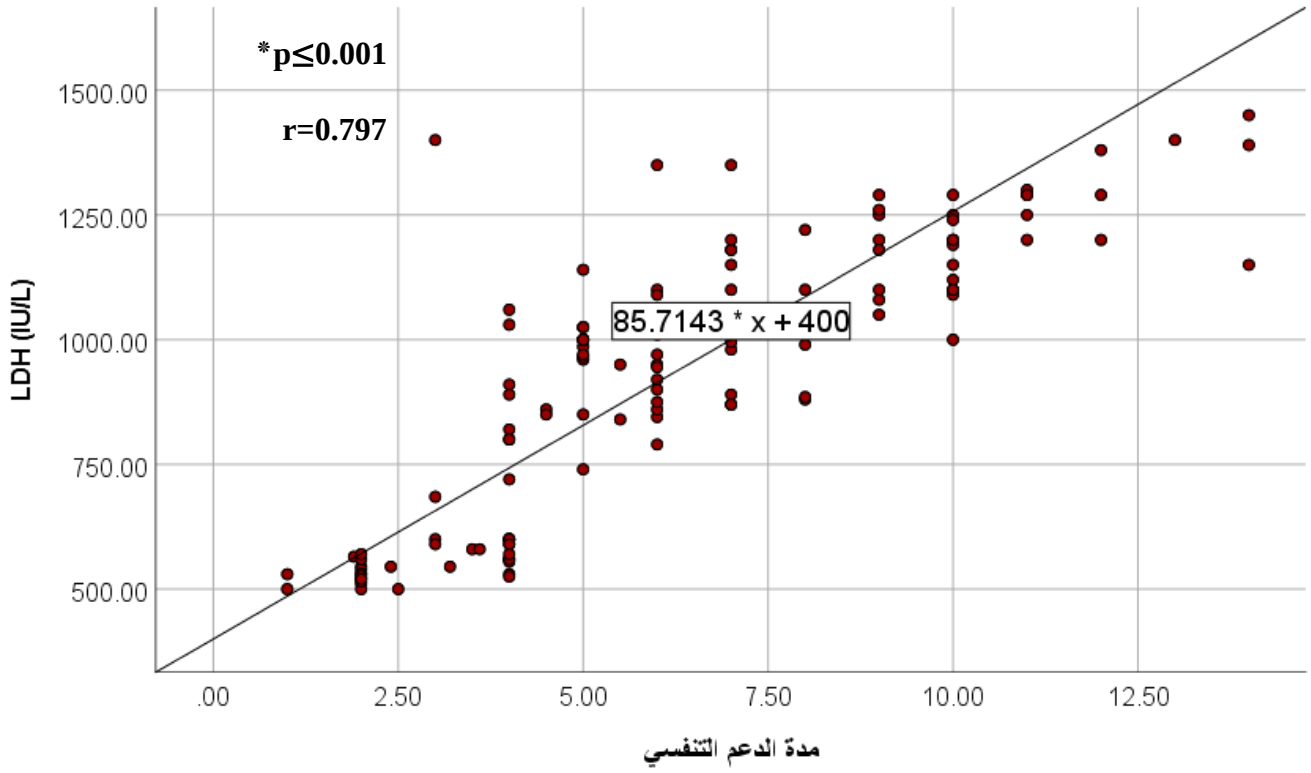
مدة الدعم التنفسي (يوم)	*p≤0.001	0.797
مدة الاستشفاء (يوم)	*p≤0.001	0.786
حدوث الوفاة	*p≤0.001	-
* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05		



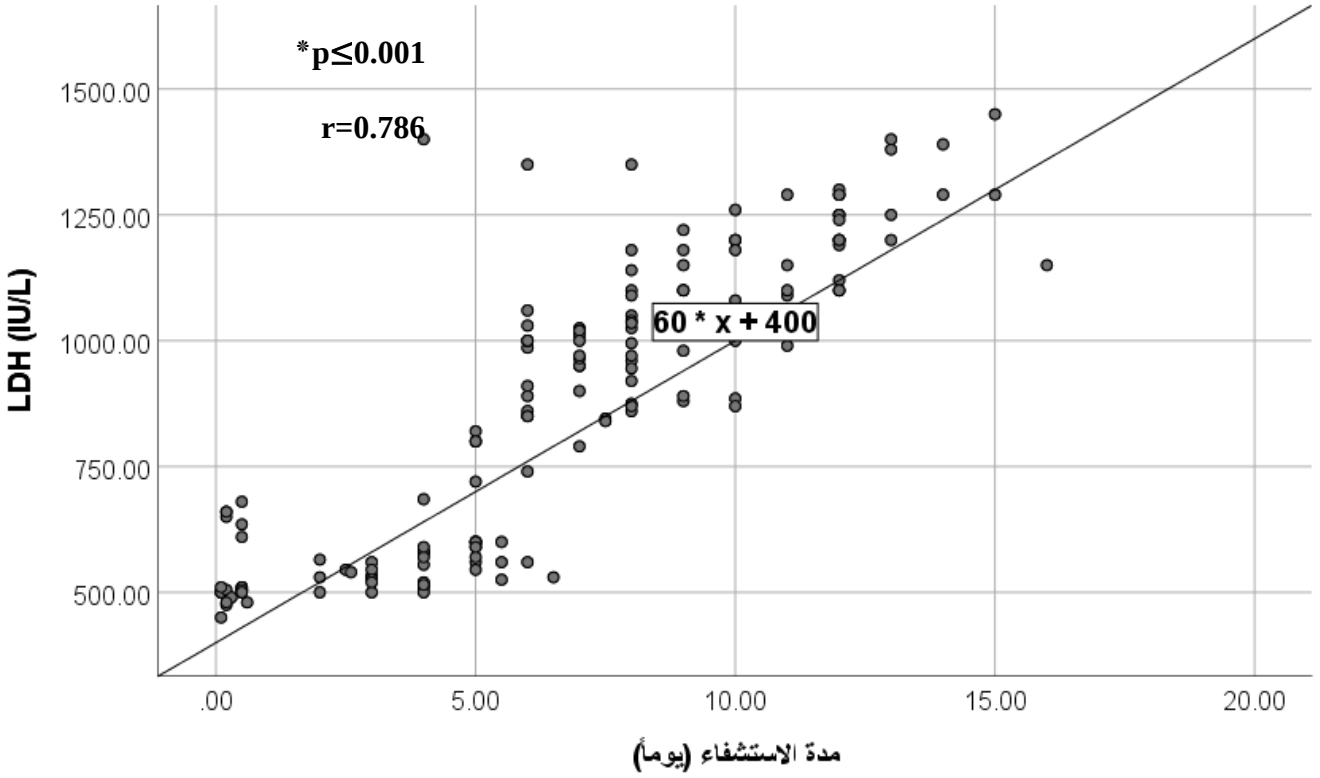
(الشكل. 38) تركيز LDH لدى الحاجة إلى الدعم التنفسي.



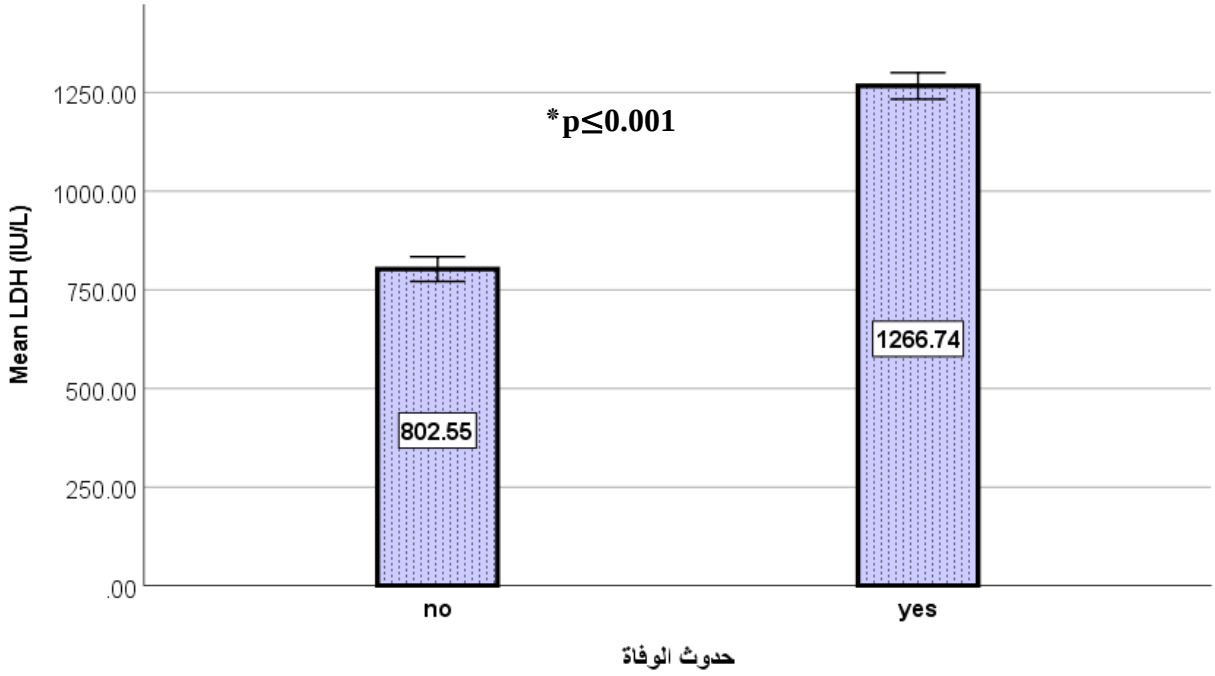
(الشكل. 39) علاقة تركيز LDH مع نمط الدعم التنفسي.



(الشكل. 40) علاقة تراكيز LDH مع مدة الدعم التنفسي، حيث يُلاحَظ ازدياد مدة الحاجة للدعم التنفسي مع ازدياد تركيز LDH.



(الشكل. 41) علاقة تركيز LDH مع مدة الاستشفاء، حيث يُلاحَظ علاقة الارتباط الطردية بينهما.



(الشكل. 42) علاقة تركيز LDH مع حدوث الوفاة لدى عينة الدراسة.

4-4- علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة

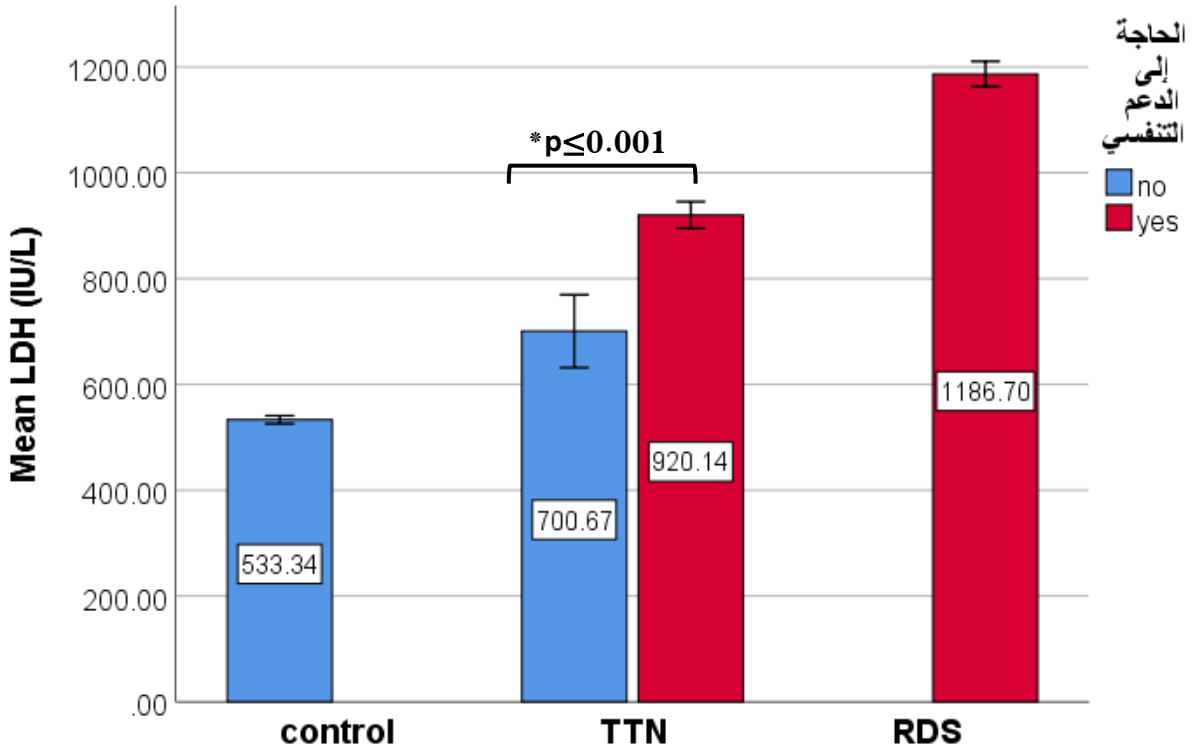
كانت تراكيز LDH أعلى لدى الحاجة لاستخدام الدعم التنفسي وبفرق معتد به إحصائياً في مجموعة TTN حيث $p\leq0.001$ (الشكل 43)، كما كانت تراكيز LDH أعلى لدى الحاجة لاستخدام التهوية الميكانيكية مقارنة بالأوكسجين في مجموعتي RDS وTTN وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$ و$p=0.02$ في المجموعتين (الشكل 44).

وُجِدَت علاقة ارتباط طردية بين تركيز LDH ومدة الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء في مجموعتي RDS وTTN، وبيّنت النتائج أيضاً ارتفاع تركيز LDH بشكل معتد به إحصائياً لدى حدوث الوفاة في مجموعة RDS $p\leq0.001$ (الشكل 45)، ويمثّل (الجدول 9) علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة.

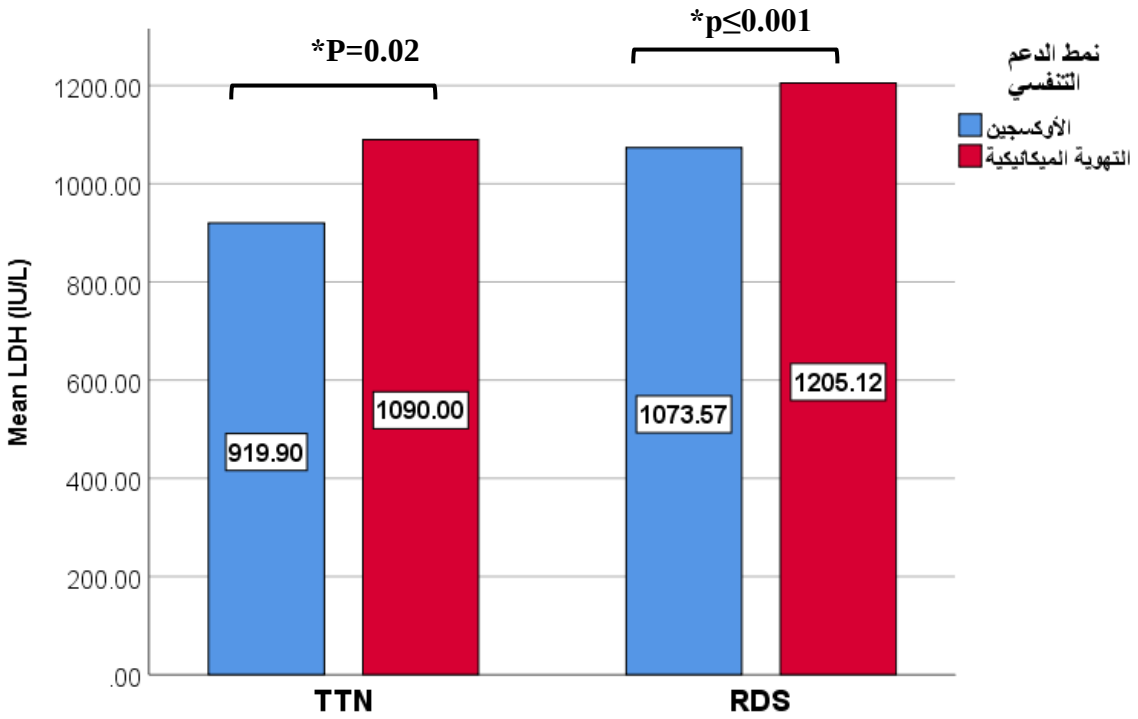
الجدول 9 – علاقة تركيز LDH مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS
الحاجة للدعم التنفسي	-	*$p\leq0.001$	*$p\leq0.001$
نوع الدعم التنفسي	-	*$p\leq0.001$	*$p\leq0.001$

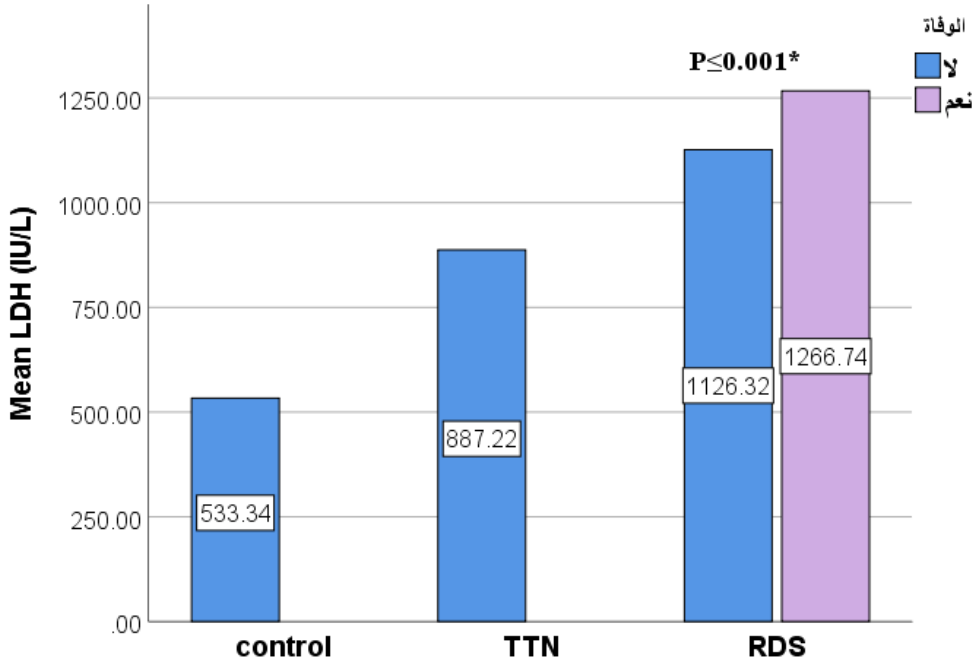
مدة الدعم التنفسي (يوم)	- -	*p≤0.001 r= 0.422	*p≤0.001 r= 0.542
مدة الاستشفاء (يوم)	- -	*p≤0.001 r= 0.389	*p≤0.001 r= 0.472
حدوث الوفاة	-	-	*p≤0.001
* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05			



(الشكل. 43) تركيز LDH في كل مجموعة من مجموعات الدراسة تبعاً للحاجة إلى الدعم التنفسي.



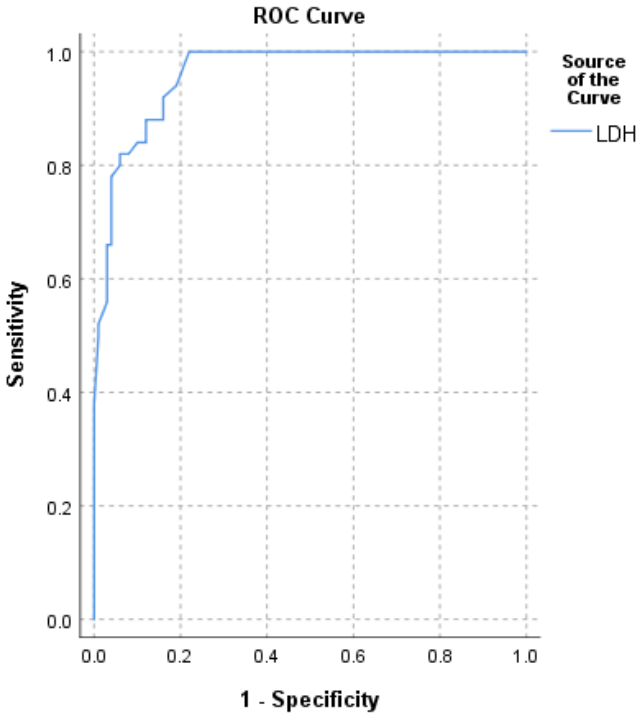
(الشكل. 44) مقارنة تركيز LDH من حيث نمط الدعم التنفسي المُستخدَم في مجموعتي RDS وTTN.



(الشكل. 45) مقارنة تركيز LDH من حيث حدوث الوفاة في كل مجموعة من مجموعات الدراسة.

4-5. تقييم إمكانية استخدام LDH كواسم تشخيصي للتفريق بين TTN وRDS

طُبّقَ اختبار ROC curve لتقييم إمكانية استخدام LDH للتفريق بين TTN وRDS، وحُسِبَت المساحة تحت المنحني AUC فبلغت 0.96 (الشكل 46)، ومن ثمّ فيمكن استخدام LDH كواسم تشخيصي للتفريق بين هاتين الحالتين، وعُيّن التركيز 1015 IU/L كقيمة حدية cut-off value للتفريق بين هاتين الحالتين بحساسية 92% ونوعية 84%، ويبيّن (الجدول 10) العديد من القيم الحدية مع حساسيتها ونوعيتها للتفريق بين TTN وRDS.



(الشكل. 46) منحني ROC لتراكيز LDH للتفريق بين TTN و RDS

الجدول 10 – تراكيز LDH وحساسيتها ونوعيتها في التفريق بين TTN وRDS		
HDL	Sensitivity	Specificity
967.5	100%	66%
975	100%	70%
983	100%	72%
988	100%	74%
992.5	100%	76%
997.5	100%	78%
1005	94%	81%
1015	92%	84%
1022.5	88%	84%
1027.5	88%	88%
1032.5	86%	88%
1037.5	84%	88%

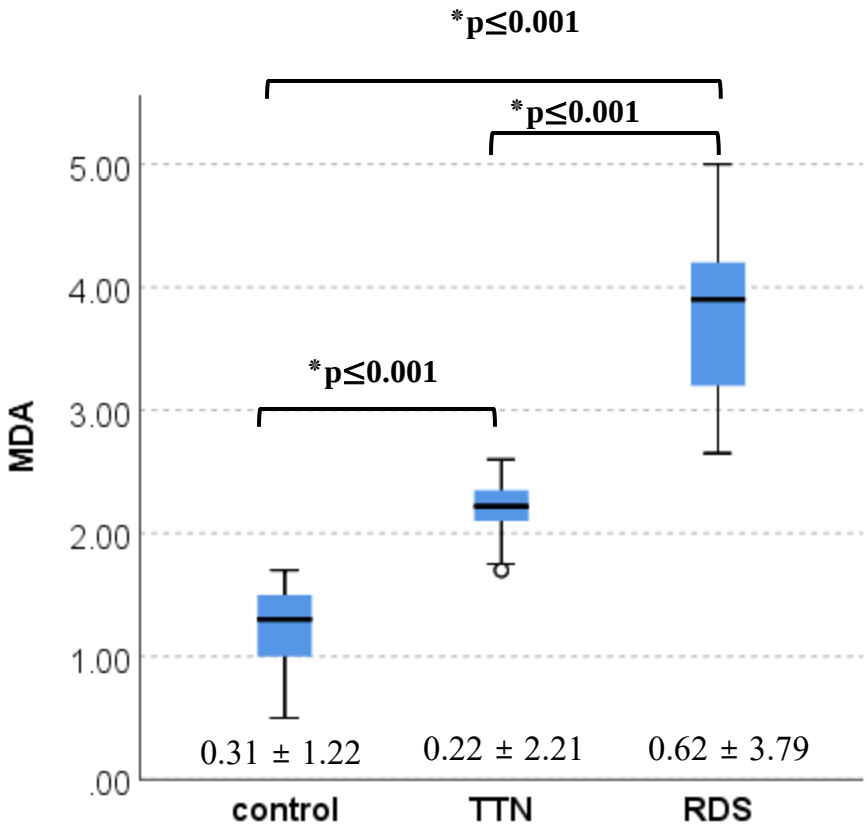
5- تركيز MDA في مجموعات الدراسة

بلغ متوسط تركيز MDA في المجموعة الشاهدة 1.22 ± 0.31، ليرتفع في مجموعة TTN ويصبح 2.21 ± 0.22، وارتفع أكثر في مجموعة RDS ليصبح 3.79 ± 0.62، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة لدى تطبيق اختبار Kruskal Wallis حيث $p\leq0.001$ (الجدول 11).

ولدى إجراء المقارنات الثنائية Pairwise comparison لمعرفة أين يكمن الفرق الإحصائي بين المجموعات الثلاثة، وُجِدَ فرق معتد به إحصائياً في تركيز MDA بين المجموعة الشاهدة وTTN حيث $p\leq0.001$، وبين المجموعة الشاهدة وRDS حيث $p\leq0.001$، وكذلك بين TTN وRDS حيث $p\leq0.001$ (الشكل 47).

الجدول 11 – تركيز MDA في مجموعات الدراسة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS	p value
تركيز MDA المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري (الحد الأدنى – الحد الأعلى) (IU/L)	0.31 ± 1.22 (1.7 – 0.5)	0.22 ± 2.21 (2.9 – 1.7)	0.62 ± 3.79 (5 – 2.65)	*$p\leq0.001$

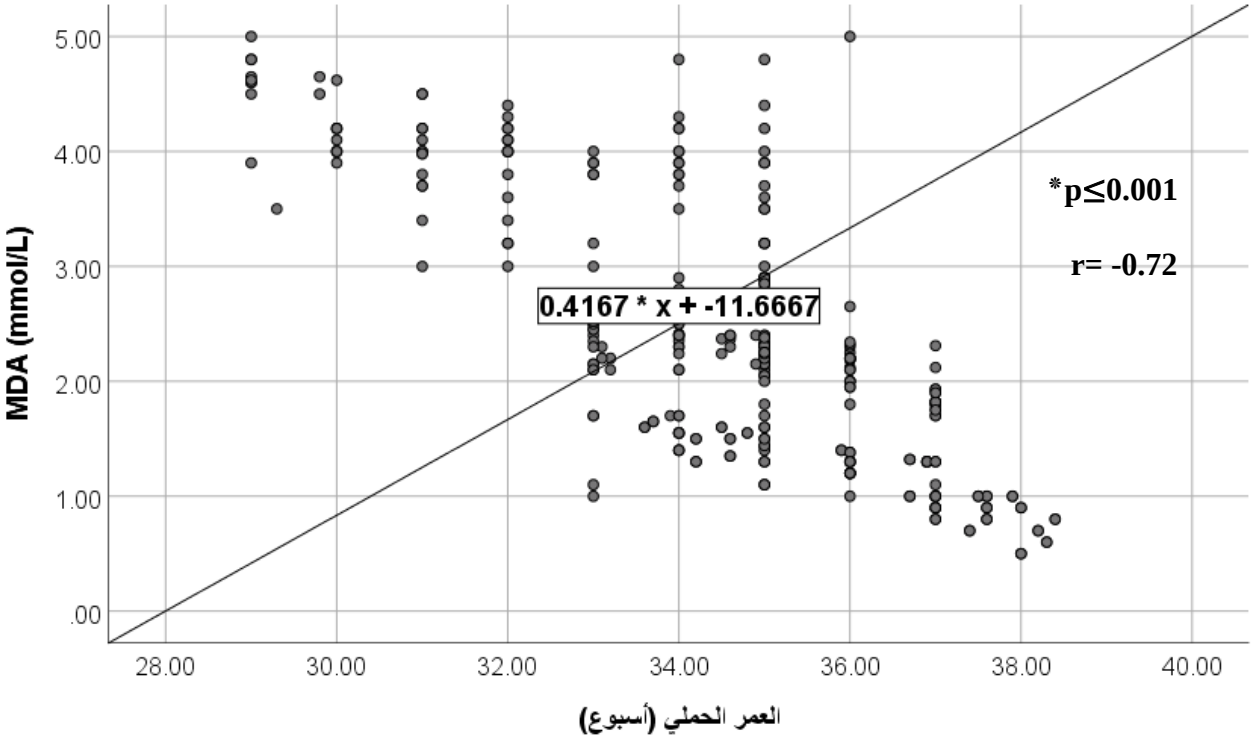


(الشكل. 47) تركيز MDA في مجموعات الدراسة.

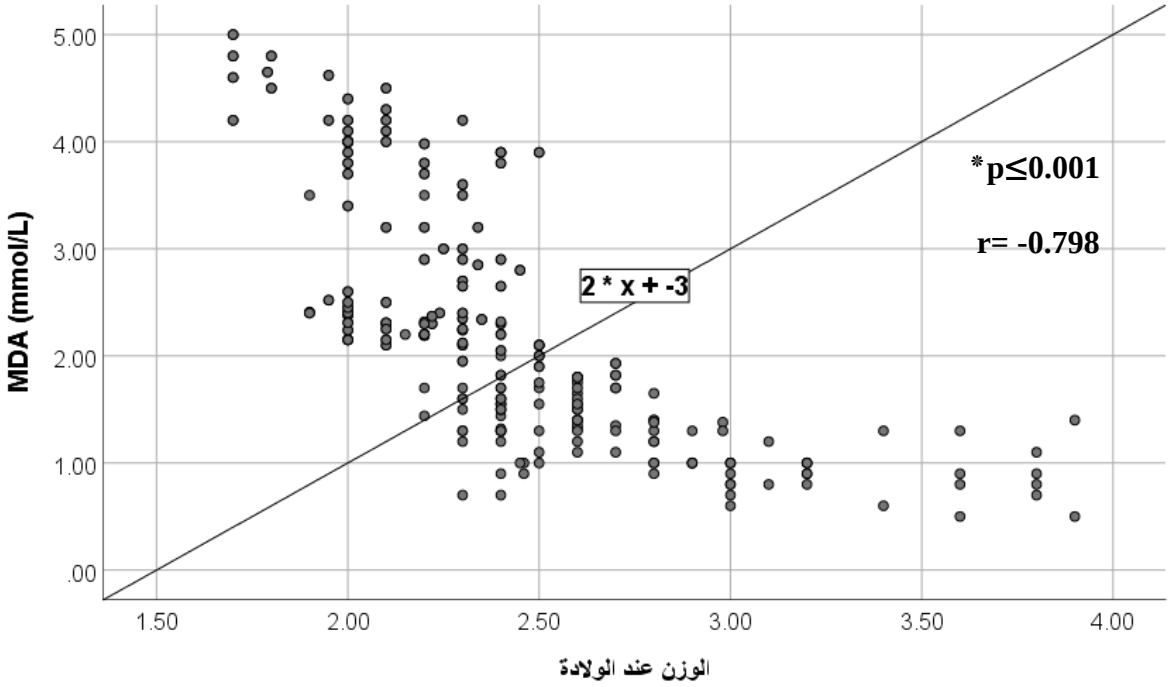
5-1- ارتباط MDA مع المتغيرات الديموغرافية لمجموعة الدراسة كاملةً

وُجِدَ ارتباط عكوس بين تركيز MDA والعمر الحملي (الشكل 48)، والوزن عند الولادة (الشكل 49)، ومجموع أبغار في الدقيقتين 1 و5، كما وُجِدَ أنّ تركيز MDA أعلى لدى الذكور (الشكل 50)، وأعلى لدى المولودين ولادة قيصرية، ويمثّل (الجدول 12) العلاقة بين تركيز MDA والمتغيرات الديموغرافية، بينما يمثّل (الجدول 13) العلاقة بين تركيز MDA والمتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة مدروسة على حدة.

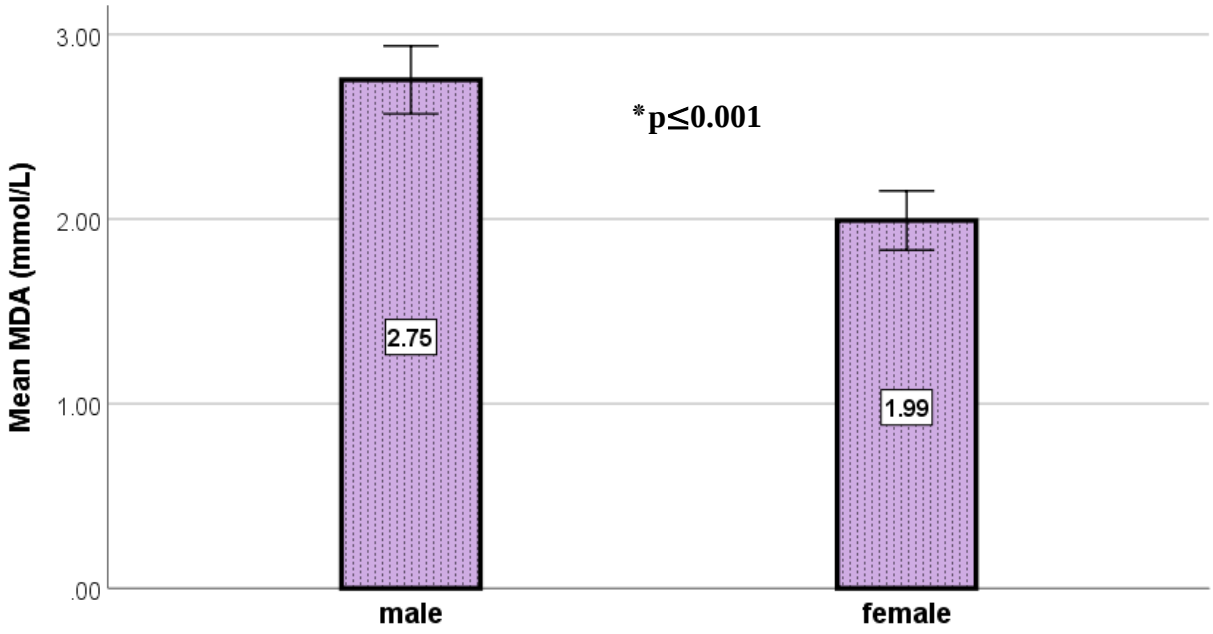
الجدول 12 – علاقة المتغيرات الديموغرافية مع تركيز MDA		
	P value	**R**
العمر الحملي	*p≤0.001	−0.720
الوزن عند الولادة	*p≤0.001	−0.798
مجموع أبغار في الدقيقة 1 **Apgar score (1 min)**	*p≤0.001	−0.645
مجموع أبغار في الدقيقة 5 **Apgar score (5 min)**	*p≤0.001	−0.617
الجنس **ذكر** **أنثى**	*P=0.01	–
نوع الولادة	*P=0.024	–
عمر الأم (سنة)	0.14	–
* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05		



(الشكل. 48) علاقة تركيز MDA مع العمر الحملي في عينة الدراسة.



(الشكل. 49) علاقة تركيز MDA مع الوزن لدى الولادة في مجموعة الدراسة.



(الشكل. 50) علاقة تركيز MDA مع الجنس في عينة الدراسة.

الجدول 13 – علاقة تركيز MDA مع المتغيرات الديموغرافية في كل مجموعة على حدة

	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS
العمر الحملي (أسبوع)	*P=0.002 r= -0.751	*p≤0.001 r= -0.65	*p≤0.001 r= - 0.566
الوزن عند الولادة (كغ)	*p≤0.001 r= -0.518	*P=0.042 r= -0.723	*P=0.0031 r= -0.73

مجموع أبغار في الدقيقة 1 Apgar score (1 min)	*p=0.032 r= -0.717	*p≤0.001 r= -0.570	*p≤0.001 r= -0.478
مجموع أبغار في الدقيقة 5 Apgar score (5 min)	*p≤0.001 r= -0.593	*p≤0.001 r= -0.560	*p≤0.001 r= - 0.682
الجنس	*p=0.008	*p=0.005	*p=0.005
نوع الولادة	*p≤0.001	*P=0.002	*p≤0.001
عمر الأم (سنة)	p=0.9	p=0.87	p=0.155

* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05

5-3- علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً

كانت تراكيز MDA أعلى لدى الحاجة للدعم التنفسي وبفرق معتد به إحصائياً $p\leq0.001$* (الشكل 51)، ولدى المقارنة بين الحاجة للدعم التنفسي باستخدام الأوكسجين فقط أو باستخدام التهوية الميكانيكية، كانت تراكيز MDA أعلى في مجموعة التهوية الميكانيكية $p\leq0.001$* (الشكل 52).

وُجِدَ أيضاً علاقة ارتباط طردية بين تركيز MDA ومدة الحاجة للدعم التنفسي P=0.02، وكذلك بين تركيز MDA ومدة الاستشفاء حيث $p\leq0.001$* في كلتي الحالتين (الشكل 53)، كما وُجِدَ أنّ تركيز MDA أعلى لدى ممّن حدثت لديهم الوفاة $p\leq0.001$* (الشكل 54).

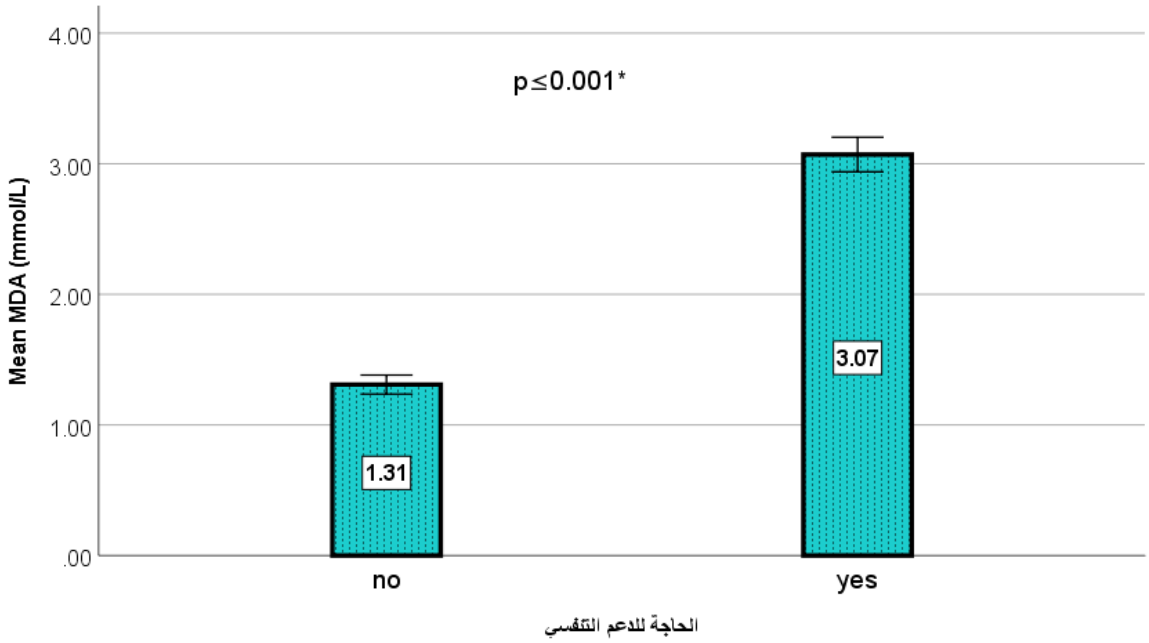
ويبين (الجدول 14) علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً.

الجدول 14 – علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي، ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة لدى عينة الدراسة كاملةً

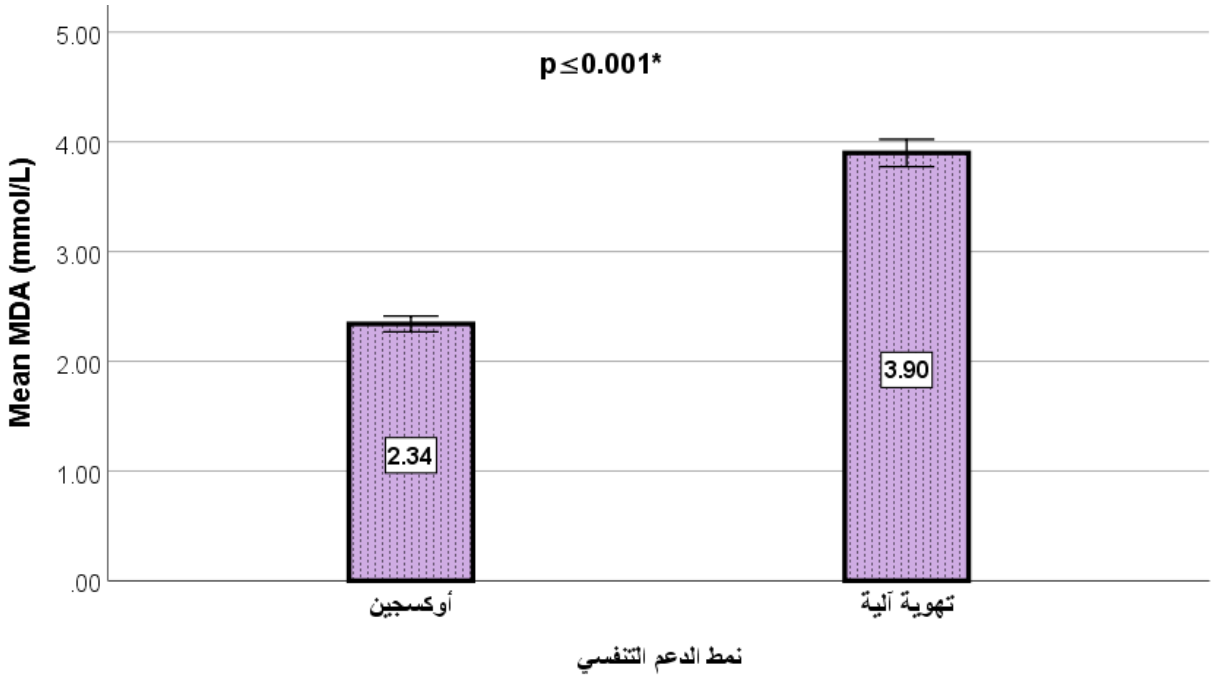
	p value	R
الحاجة للدعم التنفسي	$p\leq0.001$*	-
نوع الدعم التنفسي **أوكسجين**	$p\leq0.001$*	-

تهوية ميكانيكية		
مدة الدعم التنفسي (يوم)	*p≤0.001	0.9
مدة الاستشفاء (يوم)	*p≤0.001	0.890
حدوث الوفاة	*p≤0.001	-

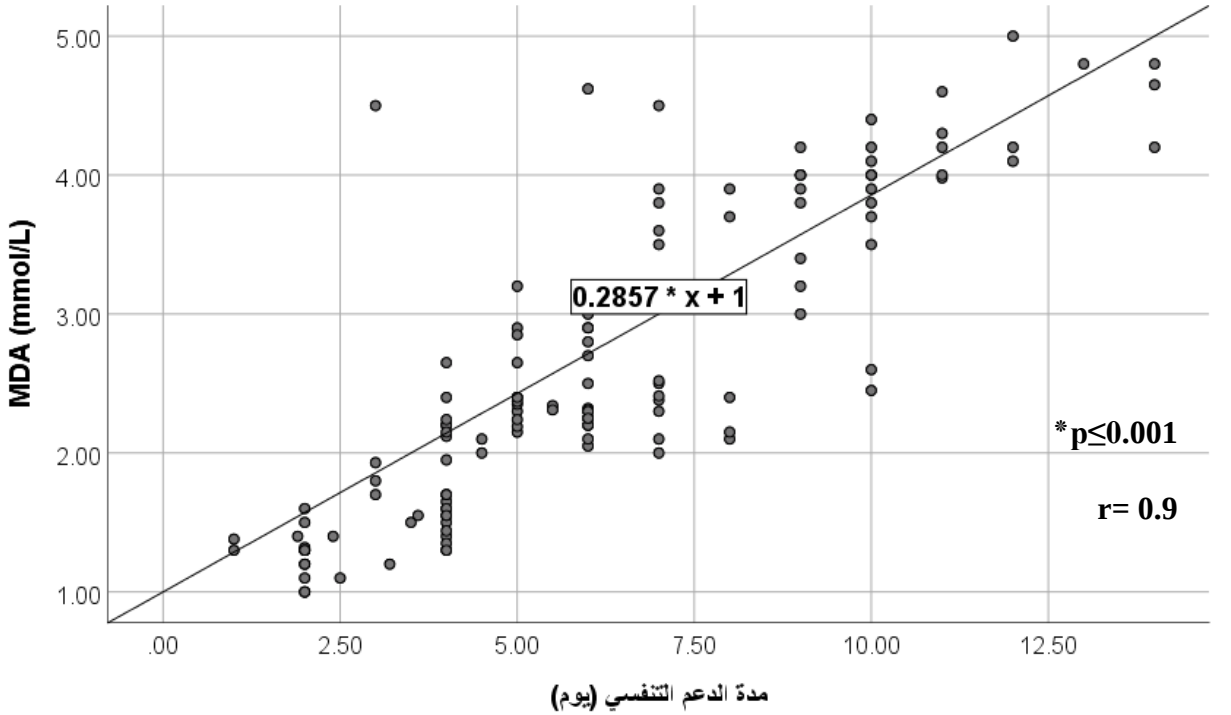
* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05



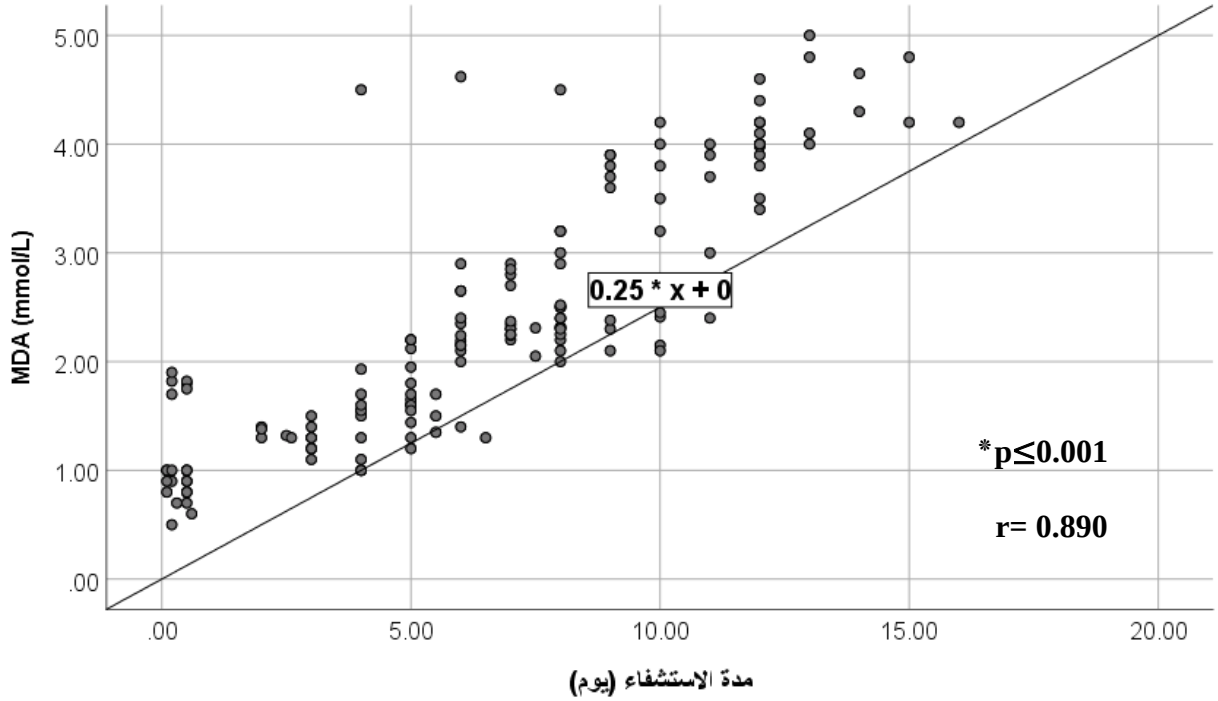
(الشكل. 51) علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي في عينة الدراسة.



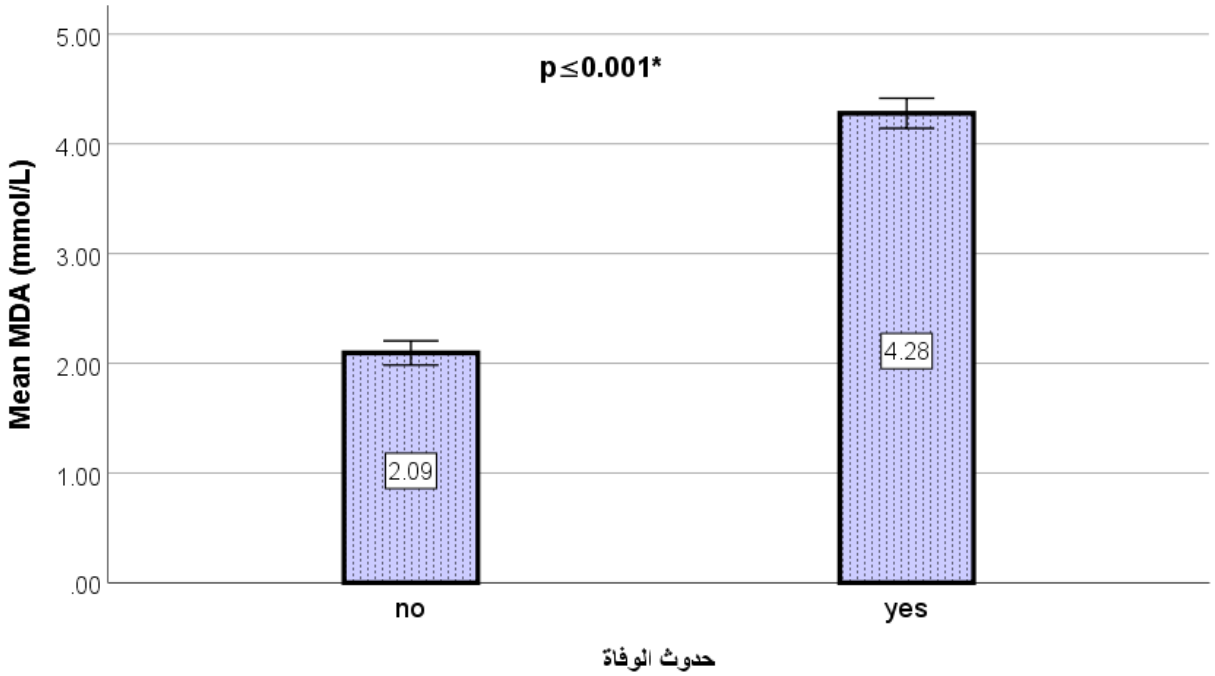
(الشكل. 52) علاقة تركيز MDA مع نمط الدعم التنفسي في مجموعة الدراسة.



(الشكل. 53) الارتباط بين تركيز MDA ومدة الدعم التنفسي، حيث يُلاحَظ العلاقة الطردية بينهما.



(الشكل. 54) الارتباط بين تركيز MDA ومدة الاستشفاء، حيث يُلاحَظ العلاقة الطردية بينهما.



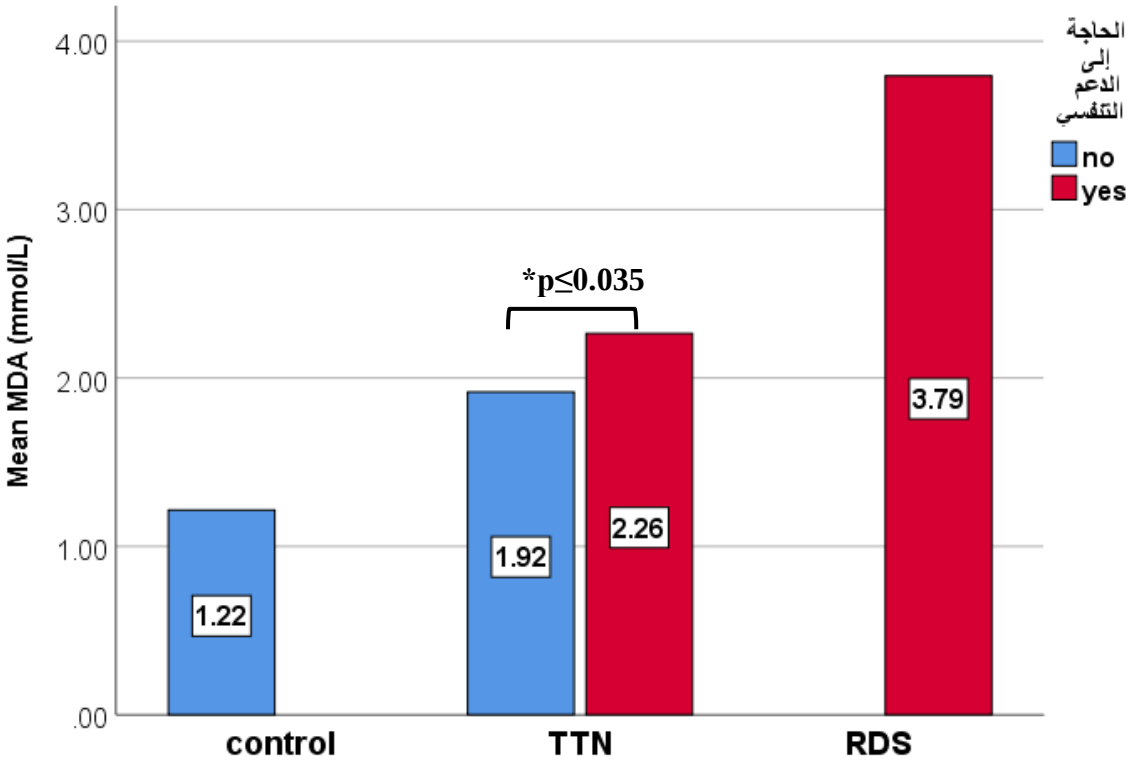
(الشكل. 55) العلاقة بين تركيز MDA وحدوث الوفاة لدى مجموعة الدراسة.

5-4- علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة

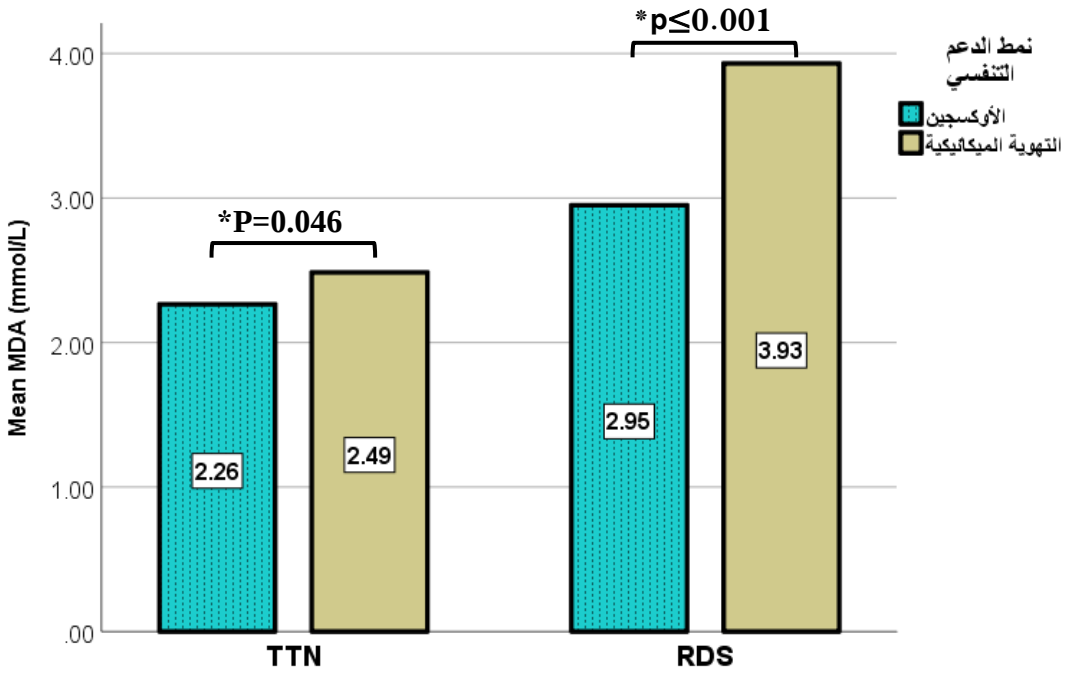
كانت تراكيز MDA أعلى لدى الحاجة لاستخدام الدعم التنفسي وبفرق معتد به إحصائياً في مجموعة TTN p=0.035 (الشكل 56)، كما كانت تراكيز MDA أعلى لدى الحاجة لاستخدام التهوية الميكانيكية مقارنة بالأوكسجين في مجموعتي TTN وRDS، وبفرق معتد به إحصائياً حيث p=0.046 وp≤0.001 على التوالي (الجدول 16) (الشكل 57).

وُجِدَت علاقة ارتباط طردية بين تركيز MDA ومدة الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء في مجموعة RDS (الجدول 14)، وبيّنت النتائج أيضاً ارتفاع تركيز MDA بشكل معتد به إحصائياً لدى حدوث الوفاة في مجموعة RDS (الشكل 58)، ويمثّل (الجدول 16) علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة.

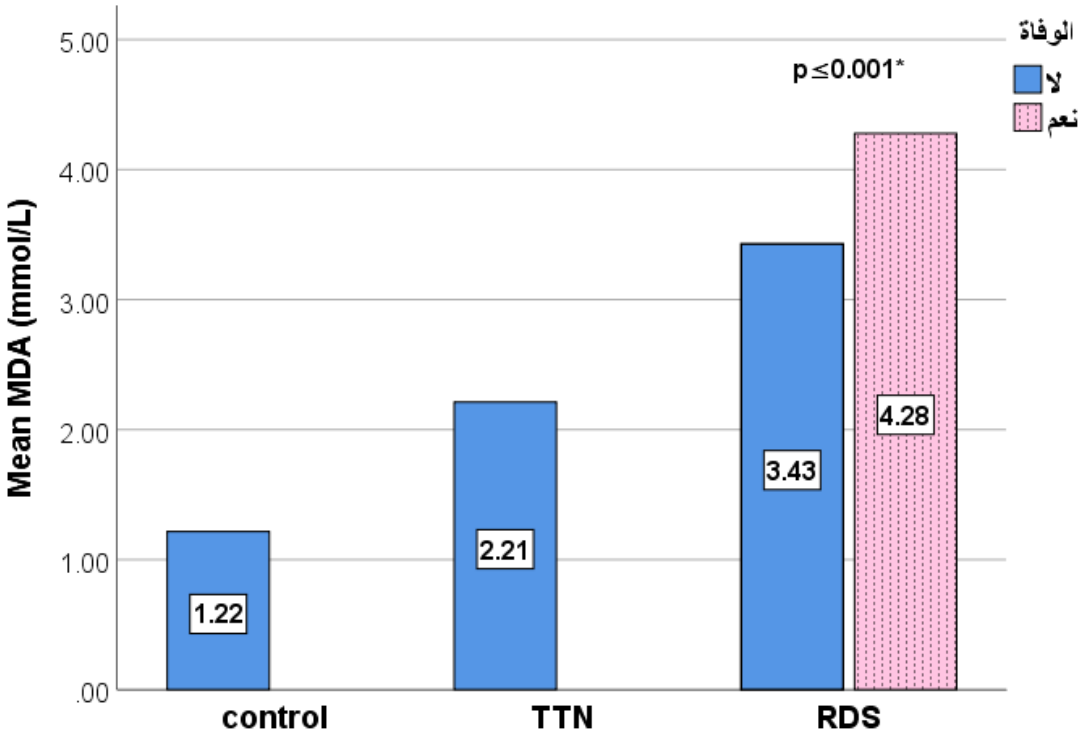
الجدول 15 – علاقة تركيز MDA مع الحاجة للدعم التنفسي ومدة الدعم التنفسي والوفاة لدى كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة			
	المجموعة الشاهدة	مجموعة TTN	مجموعة RDS
الحاجة للدعم التنفسي	–	*p≤0.035	-
نوع الدعم التنفسي أوكسجين تهوية آلية	-	*P=0.046	*p≤0.001
مدة الدعم التنفسي (يوم)	- -	P=0.114 -	*p≤0.001 r= 0.669
مدة الاستشفاء (يوم)	- -	P=0.09 -	*p≤0.001 r= 0.589
حدوث الوفاة نعم لا	-	-	*p≤0.001
* يوجد فرق معتد به إحصائياً p≤0.05			



(الشكل. 56) تركيز MDA في مجموعات الدراسة من حيث الحاجة إلى الدعم التنفسي.



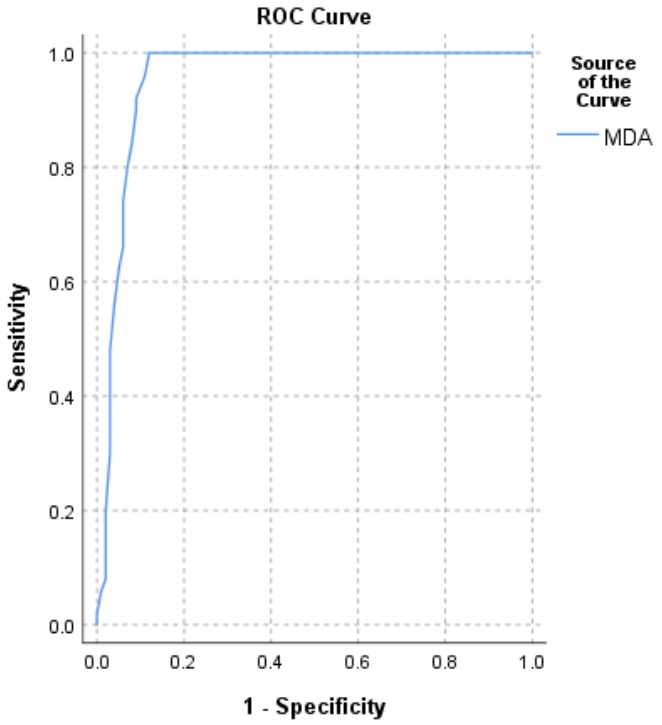
(الشكل. 57) تركيز MDA من حيث نمط الدعم التنفسي المُستخدَم في مجموعات الدراسة.



(الشكل. 58) تراكيز MDA وحدوث الوفاة في كل مجموعة من مجموعات الدراسة على حدة.

5-5. تقييم إمكانية استخدام MDA كواصم تشخيصي للتفريق بين TTN وRDS

طُبّقَ اختبار ROC curve لتقييم إمكانية استخدام MDA للتفريق بين TTN وRDS، وحُسِبَت المساحة تحت المنحني AUC فبلغت 0.954 (الشكل 59)، ومن ثمّ فيمكن استخدام MDA كواسم تشخيصي للتفريق بين هاتين الحالتين، وعُيّن التركيز 2.75 mmol/L كقيمة حدية cut-off value للتفريق بين هاتين الحالتين بحساسية 94% ونوعية 92%، ويبيّن (الجدول 17) العديد من القيم الحدية مع حساسيتها ونوعيتها للتفريق بين TTN وRDS.



(الشكل. 59) منحني ROC لتراكيز MDA للتفريق بين TTN وRDS

الجدول 16 – العديد من تراكيز MDA مع حساسيتها ونوعيتها للتفريق بين TTN وRDS		
MDA	Sensitivity	Specificity
2.5600	100%	86%
2.6250	100%	88%
2.6750	96%	89%
2.7500	94%	90%
2.8250	92%	91%
2.8750	90%	91%

2.9500	84%	92%
3.1000	0.800	93%

المناقشة

1- مناقشة النتائج

تمثّل TTN وRDS أشيع أسباب الزلة التنفسية لدى حديثي الولادة، وتتميز TTN بكونها حالة حميدة ومحدودة بذاتها، تحدث بشكل رئيسي نتيجة تأخّر تصفية سائل الرئتين بعد الولادة، بينما RDS فتحدث بشكل رئيسي نتيجة عوز العوامل الفعّالة على السطح، وعادةً ما تبدأ أعراضها مباشرة بعد الولادة، وقد يبدي حديث الولادة مباشرة هذه الأعراض، ولكنّها تتطور خلال الساعات الأولى بعد الولادة، وتزداد شدتها خلال 24 ساعة من الولادة، وذلك نتيجة استهلاك العوامل الفعّالة على السطح بعد الولادة [3، 22، 30].

يزداد تواتر الحالتين لدى الخدج، وتتشابه أعراضهما السريرية، بينما تختلف TTN وRDS من حيث نمط المعالجة، ويُعدّ التصوير الشعاعي للصدر والمُستخدَم عادة للتفريق بين هاتين الإمراضيتين قليل النوعية والحساسية في تحديد الوذمة الرئوية المميزة لـTTN، كما أنّ تفسير صورة الأشعة متغاير عادةً بين أخصائيي الأشعة، ويعرّض استخدام هذا النمط من التشخيص حديثَ الولادة إلى الأشعة المتأينة، والتي وُجِدَ أنّها أشدّ ضرراً لدى حديثي الولادة نظراً لصغر حجم جسم الوليد، ووجود خلايا سريعة الانقسام لا يمكنها إصلاح DNA الطافر [30، 46]، بالإضافة إلى صعوبات تقنية تتعلق بإجراء صورة الصدر الشعاعية لدى مرضى RDS الموضوعين على التهوية الميكانيكية [86]، ومن ثمّ فمن الضروري إيجاد واصمات يمكنها التفريق بين هاتين الإمراضيتين بشكل مبكر لتدبير كل منهما بالشكل الأمثل، كما تتمتع بهامش أمان أكبر من استخدام الأشعة السينية، ورخيصة الثمن وسهلة المعايرة، ولذلك دُرِسَ في البحث الحالي إمكانية استخدام MDA وLDH في التفريق بين TTN وRDS لدى حديثي الولادة، كما قيّم ارتباط تراكيزهما بإنذار كل من هاتين الإمراضيتين.

1-1- اختلاف البيانات الديموغرافية بين الأصحاء وTTN وRDS

بيّنت نتائجنا انخفاض العمر الحملي في مجموعة RDS مقارنة مع مجموعة الأصحاء ومجموعة TTN، كما كان أقل في مجموعة TTN لدى المقارنة مع الأصحاء، وهذا متوافق مع دراسة .Hamid et al في مصر، حيث أشاروا

لانخفاض العمر الحملي وارتفاع تواتر الخداجة في مجموعة RDS مقارنة بالأصحاء [73]، ومع دراسة .Neji et al في الهند [73]، بينما اختلفت مع نتائج .Elfarargy et al حيث لم يجدوا فرقاً معتداً به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة بما يتعلق بالعمر الحملي [7]. ويمكن تفسير ارتفاع تواتر RDS كلما انخفض العمر الحملي بنقص تطور ونضوج الرئتين، وما يرافق ذلك من قلة إنتاج وإفراز العوامل الفعّالة على السطح ما يزيد من اختطار الإصابة بـRDS [3، 56]، ونقص التعبير عن ENaC وإفراز الإيبينفرين ما يُنقِص قدرة رئتي الوليد على امتصاص السائل الموجود ضمن الرئتين ما يزيد من اختطار الإصابة بـTTN [33، 34].

وبشكل مشابه للعمر الحملي، فقد كان متوسط وزن الوليد أقل في مجموعة RDS مقارنة بالمجوعتين الأخريين، وكذلك كان أقل في مجموعة TTN مقارنة مع الأصحاء، وهذا يتوافق مع نتائج .Hamid et al [73] و Elkabany .et al [70]، كما كان مجموع Apgar في الدقيقتين 1 و5 أخفض في مجموعة RDS مقارنة مع TTN والأصحاء، وهذا متوافق مع نتائج .Neji et al حيث وجدوا انخفاضاً في مجموع أبغار في الدقيقتين 1 و5 لدى مجموعة RDS مقارنة بالأصحاء [73].

لم تبيّن نتائجنا وجود اختلاف في تواتر الذكور والإناث بين الأصحاء ومجموعة TTN، بينما كان تواتر الذكور أكبر في مجموعة RDS مقارنة بالمجوعتين الأخريين، ويُفسّر ذلك بتأثير الهرمونات الجنسية على نضج وتطور الرئتين، حيث تؤخّر الأندروجينات نضج الخلايا الرئوية الظهارية من النمط الثاني المفرزة للعوامل الفعّالة على السطح، ما يؤدي إلى نقص في إفراز العوامل الفعّالة على السطح [78، 79].

كانت RDS وTTN أشيع لدى المولودين ولادة قيصرية مقارنة مع الأصحاء، كما كانت RDS أكثر تواتراً من TTN في حالة الولادة القيصرية، حيث يؤدي غياب المخاض العفوي في حالة القيصرية إلى نقص التعبير عن الإيبينفرين ونقص تفعيل ENaC، ونقص في تثبيط قنوات الكلور الشاردية ما يؤدي إلى تأخر امتصاص السائل الرئوي الجنيني، كما قد تؤثر أدوية التخدير المُستخدَمة على الوظيفة التنفسية لدى الأجنة، وتؤثّر على تمدد الأسناخ الرئوية والأوعية

الدموية الرئوية ما يؤثر أيضاً على تصفية السائل الرئوي [29، 37]، وهذا ما قد يفسّر تواتر TTN لدى المولودين ولادة قيصرية مقارنة بالأصحاء في دراستنا.

وُجِدَ أيضاً أنّ الولادة القيصرية تزيد من اختطار RDS نظراً لغياب المخاض الذي يحرّض إفراز العوامل الفعّالة على السطح، كما أنّ غياب المخاض يؤدي إلى نقص تركيز الإيبينفرين الذي يؤدي دوراً في تحرير العوامل الفعّالة على السطح تمهيداً للحياة خارج الرحم [56، 80، 81]، ويمكن تفسير زيادة تواتر RDS لدى المولودين ولادة قيصرية مقارنة مع TTN في دراستنا بسبب نقص العمر الحملي أكثر لدى مجموعة RDS، أي تآزر نقص العمر الحملي وما يتعلق به من نقص في نضج الرئتين مع تأثير الولادة القيصرية ما أدى إلى نقص العوامل الفعّالة على السطح وحدوث RDS. احتاج 86% من حديثي الولادة في مجموعة RDS إلى دعم تنفسي باستخدام التهوية الميكانيكية مقابل 2% فقط في مجموعة TTN، كما كانت مدة الحاجة للدعم التنفسي ومدة الاستشفاء أطول في مجموعة RDS مقارنة مع TTN (8.76 ± 2.68 يوماً و10.34 ± 2.72 يوماً مقابل 2.16 ± 0.71 يوماً و2.89 ± 0.54 يوماً)، كما لم تحدث أي حالة وفاة في مجموعتي الأصحاء وTTN، على عكس مجموعة RDS التي حدثت فيها الوفيات بنسبة 43% على الرَغم من استخدام التهوية الميكيانيكية.

1-2- مناقشة نتائج LDH

كان تركيز LDH في مجموعة RDS أعلى من تركيزه في مجموعة TTN، وكذلك أعلى من تركيزه في مجموعة الأصحاء، كما كان تركيز LDH أعلى في مجموعة TTN مقارنة بتركيزه في مجموعة الأصحاء، وهذا يتوافق مع نتائج دراسة Elfarargy وزملائه والتي دُرِسَ فيها تركيز LDH في حالتي RDS وTTN ومجموعة شاهدة، وتبيّن أنّ أعلى تركيز لـLDH كان في مجموعة RDS، ومن ثمّ مجموعة TTN، وكان أدنى تركيز في المجموعة الشاهدة [7]. كما توافقت نتائجنا مع نتائج Young-Seok AN وزملائه الذين وجدوا ارتفاعاً في تركيز LDH في مجموعة RDS لدى مقارنتها بالمجموعة الشاهدة ومجموعة TTN [8]، وكذلك توافقت نتائجنا مع نتائج Mustafa وزملائه والذين وجدوا

ارتفاعاً معتداً به إحصائياً في تركيز LDH لدى مجموعة RDS وذلك لدى المقارنة مع تركيز LDH في مجموعة TTN [9]. يمكن تفسير ارتفاع تركيز LDH في مجموعة RDS بحدوث الأذية الرئوية الناتجة عن عوز العوامل الفعّالة على السطح والاستجابة الالتهابية والوذمة والشدة التأكسدية، حيث يُعدّ LDH أنزيماً يتواجد في جميع خلايا الجسم تقريباً، ويتحرر منها لدى حدوث أذية لهذه الخلايا ناتجة عن نقص الأكسجة أو أي سبب أخر [4، 7].

وجدت دراستنا علاقة ارتباط عكسية بين تركيز LDH المصلي والعمر الحملي والوزن لدى الولادة ومجموع أبغار في الدقيقتين الأولى والخامسة في مجموعات الدراسة، ويمكن تفسير ذلك بأنّه كلما نقص العمر الحملي كلما كان نضج الرئتين وإنتاجهما للعوامل الفعّالة على السطح أقل ومن ثم تزداد الأذية الرئوية وما يرافقها من ازدياد تحرر LDH إلى الدوران [3]، كما كان تركيز LDH أعلى لدى الذكور ويمكن تفسير ذلك بالتأثير المثبط للأندروجينات في نضج الرئتين وإفراز العوامل الفعّالة على السطح لدى الذكور ما يزيد من الأذية الرئوية المرافقة وخصوصاً المرافقة لـRDS [4].

وُجِدَت علاقة ارتباط بين نوع الدعم التنفسي وتركيز LDH المصلي في مجموعتي RDS وTTN، حيث كانت تركيز LDH أعلى لدى الحاجة لاستخدام التهوية الميكانيكية، وخصوصاً في مجموعة RDS، حيث لم يتطلب سوى 2% من حديثي الولادة في مجموعة TTN دعماً تنفسياً باستخدام التهوية الميكانيكية مقابل 86% في مجموعة RDS. وبالإضافة إلى ذلك، وُجِدَ علاقة ارتباط بين تركيز LDH ومدة الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء في مجموعتي RDS وTTN، وبين تركيز LDH وحدوث الوفاة في مجموعة RDS. ويمكن تفسير نتائجنا هذه بنقص العمر الحملي لدى مجموعة RDS ونقص تركيز العوامل الفعّالة على السطح، وحاجتهم للتهوية الميكانيكة لفترة طويلة نسبياً ما أدى لزيادة الشدة التأكسدية لديهم وما يرافقها من زيادة الأذية الرئوية وزيادة تحرر LDH إلى الدوران، وإنّ ارتفاع LDH بشكل كبير يوحي بحدوث أذية رئوية شديدة قد تؤدي إلى الوفاة.

عُيّن تركيز LDH المصلي 1015 IU/L بحساسية 92%، ونوعية 84% كقيمة حدية تسمح بالتشخيص التفريقي بين RDS وTTN، ومن ثمّ يمكن استخدام LDH في التشخيص التفريقي بين هاتين الإمراضيتين.

1-3- مناقشة نتائج MDA

كان تركيز MDA المصلي أعلى في مجموعة RDS لدى مقارنته مع مجموعة TTN، وكذلك لدى مقارنته مع المجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً، ويمكن تفسير ارتفاع تركيز MDA في مجموعة RDS بحدوث الشدة التأكسدية وارتفاع تركيز الجذور الحرة، حيث يمثّل MDA أحد أبرز واصمات الشدة التأكسدية، والذي ينتج عن فوق أكسدة اللبيدات الموجودة في أغشية الخلايا بواسطة الجذور الحرة، كما يتمتّع MDA بسمية خلوية عالية، حيث يرتبط مع DNA ويعدل RNA، كما يرتبط مع بروتينات الخلايا مؤدياً إلى أذية خلوية [11، 12]. تحدث الشدة التأكسدية لدى مرضى RDS وما يرافقها من ارتفاع تركيز MDA نتيجة عدة عوامل، حيث يزداد تركيز الجذور الحرة عادة بعد الولادة نتيجة الانتقال من الوسط منخفض الأكسجة في الرحم إلى الوسط خارج الرحم ذي الأكسجة المرتفعة نسبياً مقارنة مع الوسط داخل الرحم، وبما أنّ RDS أشيع لدى الخدج، فيمكن تفسير حدوث الشدة التأكسدية لدى مرضى RDS وزيادة تركيز الجذور الحرة لديهم بنقص نضج الرئتين لديهم وما يرافقه من نقص في تركيز العوامل المضادة للأكسدة، ونقص تركيز العوامل الفعّالة على السطح ذات الفعالية المضادة للأكسدة، كما يزداد تركيز الجذور الحرة لديهم نتيجة استخدام التهوية الميكانيكية اللازمة لتدبير RDS، كما أنّ حدوث الإنتانات الرئوية لدى الخدج يزيد من إنتاج الجذور الحرة [4، 11، 13]، كما تُسهم الإمراضيات التي تزيد من الجذور الحرة في دوران الأم مثل البدانة وتمزق الأغشية الباكر وقبل الإرجاج الحملي في زيادة OS لدى الولدان وزيادة شدة RDS [4]، ولذلك استُبعِد في الدراسة الولدان لأمهات مصابات بهذه الإمراضيات لتجنب تأثير هذه الحالات على نتائج MDA في عينة الدراسة.

تماثلت نتائجنا مع نتائج Abdel Hamid وزملائه الذين أشاروا إلى ارتفاع تركيز MDA لدى مرضى RDS بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة [11]، كما تماثلت نتائجنا مع نتائج Neji وزملائه أيضاً، حيث وجدوا ارتفاعاً في تركيز MDA المصلي في مجموعة RDS لدى المقارنة مع المجموعة الشاهدة [14]. وجد Elfarargt وزملاؤه ارتفاعاً في تركيز MDA في مجموعة الولدان المصابين بـRDS لدى المقارنة مع المصابين بـTTN، وأيضاً لدى المقارنة مع المجموعة الشاهدة وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة [15].

بيّنت نتائجنا ارتباطاً عكسياً بين تركيز MDA والعمر الحملي والوزن لدى الولادة مجموع Apgar في الدقيقتين الأولى والخامسة ولدى الولادة القيصرية، كما كان تركيز MDA أعلى لدى الذكور وذلك في مجموعات الدراسة الثلاثة، ويمكن تفسير ذلك بأنّه كلما انخفض العمر الحملي كلما كان نضج الرئتين أقل، وكلما كانت كمية العوامل الفّعالة على السطح أقل، وكلما كانت كمية العوامل المضادة للأكسدة أقل ومن ثم تزداد الشدة التأكسدية وما يرافقها من ارتفاع تركيز MDA. كما بيّنت نتائجنا ارتباطاً طردياً بين تركيز MDA والحاجة للتهوية الآلية، وبين تركيز MDA ومدة الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء الكلية في مجموعة RDS، ويمكن تفسير ذلك أنّ الحاجة لاستخدام التهوية الميكانيكية تشير إلى أذية أكبر للنسيج الرئوي بسبب الشدة التأكسدية، وإنّ التهوية الميكانيكية ذاتها تُعد من عوامل اختطار الشدة التأكسدية [11، 13]، ومن ثمّ استخدام التهوية الميكانيكية سيزيد من إنتاج الجذور الحرة وما يرافقها من إنتاج MDA، وهذا سيؤدي أيضاً إلى زيادة فترة الاستشفاء الكلية. وقد أشار Elfarargt وزملاؤه إلى ارتفاع تركيز MDA لدى الحاجة إلى استخدام التهوية الميكانيكية مقارنة بالدعم التنفسي غير الغازي [15].

عُيّن تركيز MDA المصلي 2.75 mmol/L كقيمة حدية cut-off value تسمح بالتشخيص التفريقي بين RDS وTTN لدى حديثي الولادة وبحساسية 94% ونوعية 92% في الدراسة الحالية، ومن ثمّ يمكن استخدام معايرة MDA في المصل كتحليل مخبري يسمح بالتفريق بين هاتين الإمراضيتين.

يلخّص (الجدول 17) مجموعة من الدراسات العالمية الشبيهة بالدراسة الحالية، ويقارن بين أبرز نتائجها ونتائج الدراسة الحالية.

الجدول 17- جدول الدراسات العالمية الشبيهة بدراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية		
اسم الدراسة وتاريخها	**وصف الدراسة**	**أبرز نتائج الدراسة ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية**
Elkabany et al., 2020 **مصر**	قارنت هذه الدراسة الاستباقية 40 خديج مصاب بـRDS مع 40 خديج سليم من حيث التاريخ المرضي للأم، وطريقة الولادة، ومجموع أبغار في الدقيقة 1 و5، والعمر الحملي، والوزن لدى الولادة، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية، ومدة الحاجة للتهوية الآلية، ومدة الاستشفاء، وحدوث الوفاة، بالإضافة إلى معايرة عدة واصمات للشدة التأكسدية أبرزها MDA في اليوم 0 و3 بعد الولادة.	توافقت نتائج هذه الدراسة مع نتائجنا من حيث أنّ العمر الحملي والوزن لدى الولادة أخفض في مجموعة RDS، كما كان تركيز MDA لدى مجموعة RDS في اليوم 0 12.3 ± 4.3 ليرتفع بشكل معتد به إحصائياً في اليوم الثالث حتى 20.4 ± 5.1، بينما بلغ تركيز MDA في مجموعة الأصحاء في اليوم 0 8.8 ± 2.5، أي كان تركيز MDA أعلى في مجموعة RDS مقارنة بالأصحاء في اليوم 0 واليوم 3. بينما لم تجد هذه الدراسة فرقاً بين المجموعتين من حيث الجنس وطريقة الولادة، ويمكن أن يُعزَى هذا الاختلاف بين الدراستين إلى الاختلاف في حجم العينة والذي يمكن أن يؤثر على النتائج.
Hamid et al., 2019 **مصر [73]**	دراسة من نمط حالة – شاهد، شملت 67 حديث ولادة، صُنّفوا في مجموعتين، شملت الأولى 31	سنذكر النتائج الخاصة بـMDA. كان العمر الحملي، والوزن لدى الولادة، ومجموع Apgar في الدقيقة 1 و5 أقل في مجموعة RDS،

	خديج مصابين بـRDS، بينما شملت الثانية 36 خديج من الأصحاء. عُويِرَ في هذه الدراسة تراكيز MDA، وH_2O_2، والكاتالاز، وSOD.	بينما لم يختلف عمر الأم بين المجموعتين. كانت نسبة الذكور والمولودين ولادة قيصرية أكبر في مجموعة RDS، وإنّ جميع هذه النتائج متوافقة مع نتائج دراستنا. وُجِدَ ارتفاع في تركيز MDA وH_2O_2 وانخفاضاً في تركيز مضادات الأكسدة، وبلغ تركيز MDA في مجموعة RDS 7.1 ± 1.9 mmol/L، بينما في مجموعة الأصحاء 2.37 ± 1.35 mmol/L.
Neji et al., 2015 الهند [10]	دراسة من نمط حالة – شاهد، شملت 36 سيدة حامل، أُخِذَت منهم عينات من دم الحبل السري، وصُنّفَ حديثي الولادة بعد الولادة إلى 16 خديج منخفض الوزن لدى الولادة ومصاب بـRDS، بينما شملت المجموعة الأخرى 20 من الأصحاء الخدج ومنخفضي الوزن لدى الولادة. عُويرَ في العينات الدم العديد من واصمات الشدة التأكسدية وأهمها MDA.	كان العمر الحملي والوزن لدى الولادة ومجموع أبغار في الدقيقتين 1 و5 أخفض لدى مجموعة RDS مقارنة مع مجموعة الأصحاء وهذا متوافق مع نتائجنا، بينما لم يختلف الجنس ونمط الولادة بين المجموعتين. كان تركيز MDA في مجموعة RDS 3.7 ± 1.5 mmol/L، بينما في مجموعة الأصحاء 2.1 ± 1.1 mmol/L، وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين، كما أشارت نتائج هذه الدراسة إلى أنّ تركيز MDA في دم الحبل السري عامل اختطار للإصابة بـRDS.
Al-Zahrani et al., 2017	دراسة من نمط حالة – شاهد، شملت 40 خديج ومنخفض الوزن لدى الولادة، ومصاب بـRDS،	أشارت نتائج هذه الدراسة إلى دور الشدة التأكسدية في إمراضية RDS، حيث وجدت ارتفاعاً في واصمات

السعودية [113]	و50 خديج منخفض الوزن من الأصحاء، جُمِعَت عينات من دم الحبل السري لدى الولادة، وعُوبِرَ فيها تراكيز العديد من واصمات الشدة التأكسدية وأبرزها MDA، كما صُنِّفَت شدة RDS تبعاً لمتطلبات الأوكسجين إلى خفيفة، ومتوسطة وشديدة.	الشدة التأكسدية لدى الخدج المصابين بها، وخصوصاً MDA الذي بلغ تركيزه في مجموعة RDS 4.4 ± 0.97 nmol/ml بينما في مجموعة الأصحاء فبلغ 2.26 ± 0.26 وبفرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين، كما أشارت هذه الدراسة إلى ارتفاع تركيز MDA طرداً مع شدة RDS وبشكل معتد به إحصائياً بين المجموعات الثلاثة.
Elfaragy et al., 2021 **مصر** [7]	دراسة استباقية من نمط حالة – شاهد، شملت ثلاث مجموعات، تضمنت الأولى 45 حديث ولادة مصاب بـRDS، بينما شملت الثانية 45 حديث ولادة مصاب بـTTN، أما الثالثة فهي مجموعة الأصحاء والتي تضمنت 45 حديث ولادة. وقُسِمَت مجموعة RDS إلى مجموعتين وهما المجموعة التي تطلبت دعماً تنفسياً غير غازٍ، بينما الثانية فهي المجموعة التي احتاجت تهوية ميكانيكية. عُوبِرَت عدة واصمات للشدة التأكسدية أبرزها MDA، بالإضافة إلى LDH في عينات دموية من المشاركين في الدراسة بعد الولادة.	لم تجد هذه الدراسة فرقاً معتداً به إحصائياً بين المجموعات المدروسة من حيث العمر الحملي، أو الوزن لدى الولادة، أو الجنس، بينما كان مجموع أبغار في الدقيقة 5 أخفض في مجموعة RDS وTTN مقارنة بالأصحاء. كان تركيز MDA في مجموعة RDS 2.3 ± 0.5، وهو أعلى من تركيزه في مجموعة TTN 1.3 ± 0.4، وأعلى من مجموعة الأصحاء 0.56 ± 0.2 وبفرق معتد به إحصائياً. كما كان تركيز MDA أعلى في المجموعة التي احتاجت إلى دعم تنفسي باستخدام النهوية الميكانيكية.

		كما كان تركيز LDH في مجموعة RDS 1112 ± 162 IU/L وهو أعلى من تركيزه في مجموعة TTN 820 ± 121 IU/L، وفي مجموعة الأصحاء 424 ± 65 IU/L، وبفرق معتد به إحصائياً. عُيّن تركيز MDA 1.87 mmol/L بحساسية 96% ونوعية 94%، وتركيز LDH 483 IU/L بحساسية 93% ونوعية 90% للتشخيص التفريقي بين RDS وTTN.
Ozkiraz et al., 2013 **تركيا [114]**	شملت هذه الدراسة من نمط حالة – شاهد 56 حديث ولادة بعمر حملي أكبر من 35 أسبوعاً، ومشخصين بـTTN، وُزّع هؤلاء المشاركين على مجموعتين، تضمنت الأولى 14 حديث ولادة ممّن تلقوا دعماً بقناع الأوكسجين فقط، بينما شملت الثانية 56 حديث ولادة ممّن تلقوا دعماً تنفسياً باستخدام CPAP أو بالتهوية الميكيانيكية، ووُثّق لديهم تركيز LDH، ومدة الحاجة للدعم التنفسي سواء باستخدام قناع الأوكسجين أو CPAP، والعمر الحملي، والوزن لدى الولادة والجنس.	بيّنت نتائج هذه الدراسة أنّ تواتر الذكور في عينة الدراسة كان أكبر من الإناث، كما كان الذكور أكثر حاجة للدعم التنفسي بواسطة CPAP، وبلغ تركيز LDH في المجموعة الأولى 753 ± 300 بينما في المجموعة الثانية 891 ± 350 IU/L، ودون فرق إحصائي معتد به بين المجموعتين، ولكم وُجِدَ ارتباط بين تركيز LDH ومدة الحاجة للدعم التنفسي، وعُيّن تركيز LDH 750 IU/L كقيمة حدية للتفريق بين مدة الحاجة للأوكسجين القصيرة والمطوّلة (>72 ساعة) بحساسية 47.6% ونوعية 90.6%.

Seok An et al,. 2014 كوريا [8]	شملت هذه الدراسة ذات النمط حالة – شاهد 80 حديث ولادة وُلدُوا بتمام الحمل، وُزّعوا في ثلاث مجموعات: شملت الأولى 27 مصاباً بـRDS، بينما الثانية 27 مصاباً بـTTN، وشملت الثالثة 26 من الأصحاء، وعُويرَ لديهم تراكيز عدة أنزيمات في المصل خلال 24 ساعة من الولادة، وأبرز هذه الأنزيمات LDH.	وُجِدَ أنّ تركيز LDH كان مرتفعاً في مجموعتي RDS وTTN مقارنةً بالأصحاء، كما كان أكثر ارتفاعاً في مجموعة RDS لدى المقارنة مع مجموعة TTN، وهذا متوافق مع نتائج دراستنا، كما عُيّنَ تركيز LDH 720 IU/L كقيمة حدية ذات حساسية 63%، ونوعية 86% للتشخيص التفريقي بين RDS وTTN.
Moustafa et al., 2024 مصر [9]	دراسة مقطعية cross sectional study، شملت 45 حديث ولادة شُخّص لديهم RDS، و45 حديث ولادة شُخّص لديهم TTN، وُلدوا جميعاً ولادة قيصرية، وعُويرَ لديهم تركيز LDH المصلي في اليومين الأول والثالث بعد الولادة.	بيّنت نتائج هذه الدراسة ارتفاع تركيز LDH المصلي في اليومين الأول والثالث في مجموعة RDS مقارنة بتركيزه المصلي في اليومين الأول والثالث في مجموعة TTN (1040 ± 110 و 1482 ± 170 مقابل 898 ± 90.6 و709 ± 211 على التوالي)، وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا من حيث ارتفاع تركيز LDH في مجموعة RDS مقارنة مع مجموعة TTN بعد الولادة.

الاستنتاجات ومحدوديات البحث والتوصيات

1- الاستنتاجات

1) تترافق RDS مع ارتفاع في تركيز MDA وLDH المصليان لدى المقارنة مع TTN، وترتبط تراكيزهما عكساً مع العمر الحملي والوزن لدى الولادة، كما وُجِدَ أنّ تراكيزهما أعلى لدى الذكور وفي حالة الولادة القيصرية.
2) أبدت تراكيز LDH ارتفاعاً لدى الحاجة إلى التهوية الميكانيكية، وأبدت ارتباطاً طردياً مع مدة الحاجة للدعم التنفسي ومدة الاستشفاء الكلية في مجموعتي RDS وTTN، ومع حدوث الوفاة في مجموعة RDS.
3) أبدت تراكيز MDA المصلية ارتفاعاً لدى الحاجة إلى استخدام التهوية الآلية، كما أبدت ارتباطاً طردياً مع مدة الدعم التنفسي ومدة الاستشفاء وحدوث الوفاة في مجموعة RDS.
4) بيّنت هذه الدراسة أيضاً إمكانية استخدام تركيز MDA المصلي 2.75 mmol/L، وتركيز LDH المصلي 1015 IU/L في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN.

2- محدوديات البحث

1) لم يُعايَر في هذه الدراسة واصمات أخرى للشدة التأكسدية لبيان دورها في إمكانية التشخيص التفريقي بين RDS وTTN.
2) لم تُعايَر في هذه الدراسة سوى التراكيز المصلية للMDA لدى الجنين، ولم تُعايَر في دم الأم أو في دم الحبل السري لدراسة دور الشدة التأكسدية لدى الأم في إمراضية RDS.
3) لم يُدرِس تغيّر تركيز MDA أو LDL بعد تدبير حالتي RDS وTTN.

3- التوصيات

1) استخدام تراكيز MDA وLDH المصلية في التشخيص التفريقي المبكّر بين حالتي RDS وTTN لضمان تدبير كل حالة بالشكل الأمثل.

2) إجراء دراسات على نطاق أوسع لتقييم دور واصمات الشدة التأكسدية الأخرى في التشخيص التفريقي بين RDS وTTN، ولمحاولة إيجاد أهداف علاجية يمكن استهدافها فيما بعد لمنع الأذية الرئوية أثناء RDS.

قائمة المراجع

.1 Reuter, S., C. Moser, and M. Baack, *Respiratory distress in the newborn.* **Pediatr Rev**, 2014. **35**(10): p. 417-28; quiz 429.

.2 Ekhaguere, O.A., et al., *Respiratory distress syndrome management in resource limited settings-Current evidence and opportunities in 2022.* **Front Pediatr**, 2022. **10**: p. 961509.

.3 Martin, R., *Respiratory distress syndrome (RDS) in the newborn: Clinical features and diagnosis*, in ***UpToDate***, J.A. Garcia-Prats, Editor. 2023.

.4 Cannavo, L., et al., *Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns.* **Int J Mol Sci**, 2021. **22**.(22)

.5 *Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779./*

.6 Johnson, K.E., *Transient tachypnea of the newborn*, in ***UpToDate***, J.A. Garcia-Prats, Editor. 2023.

.7 Elfarargy, M.S., et al., *Novel predictor markers for early differentiation between transient tachypnea of newborn and respiratory distress syndrome in neonates.* **Int J Immunopathol Pharmacol**, 2021. **35**: p. 20587384211000554.

.8 AN, Y.-S., et al., *Serum Enzymes in Predicting Transient Tachypnea of Newborn and Respiratory Distress Syndrome.* **Korean Journal of Perinatology** :2014 ،p. 284-291.

.9 Moustafa, A.N., et al., *Can Serum Lactate Dehydrogenase Differentiate between Respiratory Distress Syndrome (RDS) and Transient Tachypnea of Newborn (TTN) in Preterm Neonates?* **Annals of Neonatology**, 2024. **6**(2): p. 92-101.

.10 Negi, R ،.et al., *A novel approach to study oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome.* **BBA Clin**, 2015. **3**: p. 65-9.

.11 Schittny, J.C., *Development of the lung.* **Cell Tissue Res**, 2017. **367**(3): p. 427-444.

.12 Chakraborty, M. and S. Kotecha, *Pulmonary surfactant in newborn infants and children.* **Breath**, 2013. **9**: p. 476-488.

.13 Hentschel, R., et al., *Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice.* **Pediatr Res**, 2020. **88**(2): p. 176-183.

.14 Nkadi, P.O., T.A. Merritt ،and D.A. Pillers, *An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease.* **Mol Genet Metab**, 2009. **97**(2): p. 95-101.

.15 Milad, N. and M.C. Morissette, *Revisiting the role of pulmonary surfactant in chronic inflammatory lung diseases and environmental exposure.* **Eur Respir Rev**, 2021. **30**.(162)

.16 Depicolzuane, L., D.S. Phelps, and J. Floros, *Surfactant Protein-A Function: Knowledge Gained From SP-A Knockout Mice.* **Front Pediatr**, 2021. **9**: p799693. .

.17 Moran-Lalangui, M., et al., *Exploring protein-protein interactions and oligomerization state of pulmonary surfactant protein C (SP-C) through FRET and fluorescence self-quenching.* **Protein Sci**, 2024. **33**(1): p. e4835.

.18 Sorensen, G.L., *Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases.* **Front Med (Lausanne)**, 2018. **5**: p. 18.

.19 Sweet, L.R., et al., *Respiratory distress in the neonate: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data.* **Vaccine**, 2017. **35**(48 Pt A): p. 6506-6517.

.20 Mahoney, A.D. and L. Jain, *Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants.* **Clin Perinatol**, 2013. **40**(4): p. 665-78.

.21 Dosanjh, A., *Neonatal Cyanosis: A Clinical Diagnosis.* **Amrita Dosanjh**, 2018. **7**(12): p. 1164-1168.

.22 Gallacher, D.J., K. Hart, and S. Kotecha, *Common respiratory conditions of the newborn.* **Breathe (Sheff)**, 2016. **12**(1): p. 30-42.

.23 HERMANSEN, C.L. and A. MAHAJAN, *Newborn Respiratory Distress.* **Ameriacn Family Physician**, 2015. **92**(11): p. 994-1002.

.24 Yun, S.W., *Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention.* **Korean J Pediatr**, 2011. **54**(5): p. 183-91.

.25 İpek, M.Ş., *Neonatal Bacterial Meningitis*, in ***neonatal medicine*** ،A.I. Chubarova, Editor. 2019.

.26 Carns, J., et al., *Impact of hypothermia on implementation of CPAP for neonatal respiratory distress syndrome in a low-resource setting.* **Plos One**, 2018. **13**(3): p. e0194144.

.27 *Jha K, Nassar GN, Makker K. Transient Tachypnea of the Newborn. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan*.

.28 Moresco, L., et al., *Salbutamol for transient tachypnea of the newborn.* **Cochrane Database Syst Rev**, 2021. **2**(2): p. CD011878.

.29 Subramanian, S., V. Alexander, and M. Peesay, *Transient Tachypnea of the Newborn*, in ***Medscape***, M. Aslam, Editor. May 2024.

.30 Chavan, S., et al., *Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Transient Tachypnea of the Newborn at a Tertiary Care Center in Western India.* **Cureus**, 2022. **14**(4): p. e23939.

.31 Alhassen, Z., et al., *Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn.* **J Perinatol**, 2021. **41**(1): p. 6-16.

.32 Hooper, S.B. and R. Harding, *Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung.* **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 1995. **22**(4): p. 235-47.

.33 Muniraman, H., *Fetal lung fluid: Not the same as amniotic fluid.* **Pediatric Pulmonology**, 2020. **1**.(1)

.34 Mekic, N., et al., *Predictors of adverse short-term outcomes in late preterm infants.* **BMC Pediatr**, 2023. **23**(1): p. 298.

.35 *Hopkins E, Sharma S. Physiology, Functional Residual Capacity. [Updated 2022 Dec 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan*.

.36 Isik, D.U., et al., *Increased asymmetric dimethylarginine levels in severe transient tachypnea of the newborn.* **J Perinatol**, 2016. **36**(6): p. 459-62.

.37 Yeganegi, M., et al., *Caesarean section and respiratory system disorders in newborns.* **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X**, 2024. **23**: p. 100336.

.38 Robinson, J.L., et al., *The impact of maternal asthma on the fetal lung: Outcomes, mechanisms and interventions.* **Paediatr Respir Rev**, 2024. **51**: p. 38-45.

.39 Fung, G.P., et al., *Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants?* **Early Hum Dev**, 2014. **90**(9): p. 527-30.

.40 Fung, G.P.G. and T.T.T.H. Lao, *Impact of Maternal Gestational Diabetes on Neonatal Outcome of Late Preterm Infants.* **Clinics in Pediatrics**.(1023)3 .2020 ،

.41 Townsel, C.D., et al., *Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates.* **Front Pediatr**, 2017. **5**: p. 6.

.42 Al-Agha, R., et al., *Caesarean section and macrosomia increase transient tachypnoea of the newborn in type 1 diabetes pregnancies.* **Diabetes Res Clin Pract**, 2010. **89**(3): p. e46-8.

.43 Nuwagaba, J. and D. Dave, *Management of neonatal complications of macrosomia: A case report at a tertiary hospital in a developing country.* **Clin Case Rep**, 2022. **10**(1): p . e05298.

.44 Wang, Y., N. Li, and Y. Qu, *Diagnostic accuracy of lung ultrasound for transient tachypnea: a meta-analysis.* **J Pediatr (Rio J)**, 2022. **98**(4): p. 329-337.

.45 Gislason-Lee, A.J., *Patient X-ray exposure and ALARA in the neonatal intensive care unit: Global patterns.* **Pediatr Neonatol**, 2021. **62**(1): p. 3-10.

.46 Su, Y.T., et al., *Unnecessary radiation exposure during diagnostic radiography in infants in a neonatal intensive care unit: a retrospective cohort study.* **Eur J Pediatr**, 2023. **182**(1): p. 343352.-

.47 Srinivasan, S., et al., *Role of lung ultrasound in diagnosing and differentiating transient tachypnea of the newborn and respiratory distress syndrome in preterm neonates.* **J Ultrason**, 2022. **22**(88): p. e1-e5.

.48 Basha, M.I., et al., *Evaluation of double lung point sign as a marker for transient tachypnoea of the newborn in preterm.* **Pol J Radiol**, 2022. **87**: p. e220-e225.

.49 Moresco, L., et al., *Non-invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn.* **Cochrane Database Syst Rev**, 2020. **4**(4): p. CD013231.

.50 McGillick, E.V., et al., *Evaluating Clinical Outcomes and Physiological Perspectives in Studies Investigating Respiratory Support for Babies Born at Term With or at Risk of Transient Tachypnea: A Narrative Review.* **Front Pediatr**, 2022. **10**: p. 878536.

.51 Bruschettini, M., et al., *Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn - an overview of systematic reviews.* **Cochrane Database Syst Rev**, 2022. **2**(2): p. CD013563.

.52 Zhou, R., et al., *High-flow nasal cannula (HFNC) vs continuous positive airway pressure (CPAP) vs nasal intermittent positive pressure ventilation as primary respiratory support in infants of >/= 32 weeks gestational age (GA): study protocol for a three-arm multi-center randomized controlled trial.* **Trials**, 2023. **24**(1): p. 647.

.53 Kassab, M., W.M. Khriesat, and J. Anabrees, *Diuretics for transient tachypnoea of the newborn.* **Cochrane Database Syst Rev**, 2015. **2015**(11): p. CD003064.

.54 Aslamzai, M., et al., *Factors associated with respiratory distress syndrome in preterm neonates admitted to a tertiary hospital in Kabul city: A retrospective cross-sectional study.* **Global Pediatrics**, 2023. **3**.(100035)

.55 Dyer, J., *Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem.* **P T**, 2019. **44**(1): p. 12-14.

.56 Pramanik, A.K., *Respiratory Distress Syndrome*, in ***Medscape***, M. Aslam, Editor. 2024.

.57 Dishop, M.K., *Developmental and Pediatric Lung Disease*, in ***Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach*** *(Third Edition)* ،K.O. Leslie and M.R. Wick, Editors. 2018, Elsevier. p. 99-124.e5.

.58 Locci, G., et al., *Hyaline membrane disease (HMD): the role of the perinatal pathologist.* **Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine**, 2014. **3**(2): p. e030255.

.59 Mohy Eldeen, S., S. Ali, and H. Salama, *Clinical characteristics, diagnosis, and management outcome of surfactant deficiency respiratory distress syndrome in term and near-term neonates. A retrospective observational study.* **Acta Biomed**, 2022. **93**(6): p. e2022337.

.60 Bijow, F.W., O. Jouni, and A. Dayoub, *High Prevalence of Neonatal Respiratory Distress and its Possible Etiologies in NICU in Syria.* **International Journal of Pediatric Research**, 2022.

.61 Marseglia, L., et al., *Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome.* **Free Radic Biol Med**, 2019. **142**: p. 132-137.

.62 Holme, N. and P. Chetcuti, *The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates.* **Paediatrics and Child Health**, 2012. **22**(12): p. 507-512.

.63 Ozsurekci, Y. and K. Aykac, *Oxidative Stress Related Diseases in Newborns.* **Oxid Med Cell Longev**, 2016. **2016**: p. 2768365.

.64 Deepmala, et al., *Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review.* **Neurosci Biobehav Rev**, 2015. **55**: p. 294-321.

.65 Pizzino, G., et al., *Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health.* **Oxid Med Cell Longev**, 2017. **2017**: p. 8416763.

.66 Bartman, C.M., et al., *Intermittent Hypoxia-Hyperoxia and Oxidative Stress in Developing Human Airway Smooth Muscle.* **Antioxidants) Basel)**, 2021. **10**(9.(

.67 Perez, M., et al., *Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period.* **Free Radic Biol Med**, 2019. **142**: p. 61-72.

.68 Lembo, C., G. Buonocore, and S. Perrone, *Oxidative Stress in Preterm Newborns.* **Antioxidants (Basel)**, 2021. **10**.(11)

.69 Perrone, S., et al., *Oxygen for the Newborn: Friend or Foe?* **Children (Basel)**, 2023. **10**.(3)

.70 Elkabany, Z.A., et al., *Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity.* **Pediatr Res**, 2020. **87**(1): p. 74-80.

.71 Tejchman, K., K. Kotfis, and J. Sienko, *Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress-Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation.* **Int J Mol Sci**, 2021. **22**.(15)

.72 Cordiano, R., et al., *Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update.* **Molecules**, 2023. **28**.(16)

.73 Hamid, E.R.A., et al., *Oxidative Stress and Anti-Oxidant Markers in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome.* **Open Access Maced J Med Sci**, 2019. **7**(17): p. 2858-2863.

.74 Yunanto, A., R.T. Firdaus, and T.E. Suhartono, *Advance Oxidation Protein Products (AOPPs) of Newborn at Risk of Sepsis as Novel Parameter for Early-Onset Neonatal*

Sepsis. **International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics**, 2014. **4**.(2)

.75 Guo, C., et al., *Association between Oxidative DNA Damage and Risk of Colorectal Cancer: Sensitive Determination of Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine by UPLC-MS/MS Analysis.* **Sci Rep**, 2016. **6**: p. 32581.

.76 Zheng, M., et al., *The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics.* **Antioxidants (Basel)**, 2023. **12**.(9)

.77 Ansar, M., et al., *Increased Lung Catalase Activity Confers Protection Against Experimental RSV Infection.* **Sci Rep**, 2020. **10**(1): p. 3653.

.78 Fang, K., et al., *The association between sex and neonatal respiratory distress syndrome.* **BMC Pediatr**, 2024. **24** :(1)p. 129.

.79 Kim, J.H., S.M. Lee, and Y.H. Lee, *Risk factors for respiratory distress syndrome in full-term neonates.* **Yeungnam Univ J Med**, 2018. **35**(2): p. 187-191.

.80 Stylianou-Riga, P., et al., *Maternal and neonatal risk factors for neonatal respiratory distress syndrome in term neonates in Cyprus: a prospective case-control study.* **Ital J Pediatr**, 2021. **47**(1): p. 129.

.81 Gerten, K.A., et al., *Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference?* **Am J Obstet Gynecol**, 200193 .5(3 Pt 2): p. 1061-4.

.82 *https://www.uniprot.org/uniprotkb/A0A287AN35/entry Accessed on 2 - 9 - 2024*.

.83 Li, Y., W. Wang, and D. Zhang, *Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis.* **Acta Diabetol**, 2 :(7)56 .019p. 729-740.

.84 Tian, T., et al., *Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study.* **Pregnancy Hypertens**, 2020. **19**: p. 131-137.

.85 Prodanovic, T., et al., *Advanced Diagnostics of Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants Treated with Surfactant and Budesonide through Computer-Assisted Chest X-ray Analysis.* **Diagnostics (Basel)**, 2024. **14**.(2)

.86 Bao, L.Y., X.Y. Dao, and K. Du, *Progress in the Application of Lung Ultrasound for the Evaluation of Neonates with Respiratory Distress Syndrome.* **J Multidiscip Healthc**, 2024. **17**: p. 1-9.

.87 Guo, B.B., et al., *Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Minireview.* **Front Pediatr** :10 .2022 ،p. 864911.

.88 Martin, R., *Respiratory distress syndrome (RDS) in preterm neonates: Management*, in ***UpToDate***, N. Tehrani, Editor. 2024.

.89 Abdallah, Y., et al., *CPAP failure in the management of preterm neonates with respiratory distress syndrome where surfactant is scarce. A prospective observational study.* **BMC Pediatrics**, 2023. **23**: p. 211.

.90 Tinoco Mendoza, G., C. Allgood, and A. Tan, *Minimally invasive surfactant therapy for moderate to late premature neonates with respiratory distress syndrome born in a non-tertiary unit.* **J Paediatr Child Health**, 2021. **57**(10): p. 1658-1661.

.91 Craigen, W.J. and B.T. Darras, *Lactate dehydrogenase deficiency*, in ***UoToDate***, E. TePas, Editor. 2024.

.92 Mazzei, L., S. Ciurli, and B. Zambelli, *Isothermal Titration Calorimetry to Characterize Enzymatic Reactions.* **Methods Enzymol**, 2016. **567**: p. 215-36.

.93 *Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan*.

.94 Friedman, L.S., *Overview of liver biochemical tests*, in ***UpToDate***, H. Li, Editor. 2024.

.95 Forkasiewicz, A., et al., *The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice.* **Cell Mol Biol Lett**, 2020. **25**: p. 35.

.96 Lewandrowski, K.B., *Cardiac markers of myocardial necrosis: a history and discussion of milestones and emerging new trends.* **Clin Lab Med**, 2014. **34**(1): p. 31-41, xi.

.97 Lee, M., et al., *Using lactate dehydrogenase to predict the severity of respiratory distress in term newborn infants with no perinatal asphyxia.* **Turk J Pediatr**, 2021. **63**(3): p. 393-403.

.98 Zhang, H., et al., *High serum lactate dehydrogenase as a predictor of cardiac insufficiency at follow-up in elderly patients with acute myocardial infarction.* **Arch Gerontol Geriatr**, 2024. **117**: p. 105253.

.99 Aydin, S., et al., *Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives.* **Vasc Health Risk Manag**, 2019. **15**: p. 1-10.

.100 Klein, R., et al., *Clinical and Diagnostic Significance of Lactate Dehydrogenase and Its Isoenzymes in Animals.* **Vet Med Int**, 2020. **2020**: p. 5346483.

.101 Jurisic, V., S. Radenkovic, and G. Konjevic, *The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects.* **Adv Exp Med Biol**, 2015. **867**: p. 115-24.

.102 *https//:www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:566274 Accessed on 14-9-2024*.

.103 Tsikas, D., *GC-MS and GC-MS/MS measurement of malondialdehyde (MDA) in clinical studies: Pre-analytical and clinical considerations.* **J Mass Spectrom Adv Clin Lab**, 2023. **30** :p. 10-24.

.104 Morales, M. and S. Munne-Bosch, *Malondialdehyde: Facts and Artifacts.* **Plant Physiol**, 2019. **180**(3): p. 1246-1250.

.105 Zeb, A. and F. Ullah, *A Simple Spectrophotometric Method for the Determination of Thiobarbituric Acid Reactive Substances in Fried Fast Foods.* **J Anal Methods Chem**, 2016. **2016**: p. 9412767.

.106 Paliogiannis, P., et al., *Circulating malondialdehyde concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.* **Biomark Med** :(7)12 .2018 ،p. 771-781.

.107 Voskresenska, N., et al., *Malondialdehyde level in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.* **European Respiratory Journal**, 2015. **46**(suppl 59): p. OA2920.

.108 Cho, Y.S. and H.B. Moon, *The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma.* **Allergy Asthma Immunol Res**, 2010. **2**(3): p. 183-7.

.109 Ammar, M., et al., *Oxidative stress in patients with asthma and its relation to uncontrolled asthma.* **J Clin Lab Anal**, 2022. **36**(5): p. e24345.

.110 Wood, L.G., P.G. Gibson ،and M.L. Garg, *Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma.* **Eur Respir J**, 2003. **21**(1): p. 177-86.

.111 Lankin, V.Z., A.K. Tikhaze, and A.M. Melkumyants, *Malondialdehyde as an Important Key Factor of Molecular Mechanisms of Vascular Wall Damage under Heart Diseases Development.* **Int J Mol Sci**, 2022. **24**.(1)

.112 Kong, A.S., et al., *Oxidative Stress Parameters as Biomarkers of Cardiovascular Disease towards the Development and Progression.* **Antioxidants (Basel)**, 2022. **11**.(6)

.113 Al-Zahrani, A.K., N.M. Mohamed, and M.G. Amer, *Measurement of oxidant- antioxidant markers in premature newborn with respiratory distress syndrome.* **International Journal of advanced research**, 2017. **5**(2): p. 1287-1293.

.114 Ozkiraz, S., et al., *Lactate and lactate dehydrogenase in predicting the severity of transient tachypnea of the newborn.* **J Matern Fetal Neonatal Med**, 2013. **26**(12): p. 1245-8.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Damascus University Journal

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق

موافقة نشر
research approval

Damascus: 09/10/2024

No. : 1208

14666/ود

Dear

Dr. Mohamad Feras Mohamad Talal Raslan

Dr. Mohamad Nader Eid

We are pleased to inform you that your research entitled:

" Lactate Dehydrogenase as a Diagnostic Biomarker for Differentiating Transient Tachypnea of the Newborn from Respiratory Distress Syndrome in Cesarean-Born Infants"

Sent to us on 02/09/2024 has been accepted by Damascus University Journal for Health Sciences.
On 09/10/2024 .

Best regards.

Editor in chief for Health Sciences

Prof. Marwan Jamil Alhalabi

Director of journal

Prof. Ahed Elias Abou younes

ISSN 2072-2265

دمشق:2024/10/09

رقم البحث: 1208

14666/ود

السادة

د. محمد فراس محمد طلال رسلان

د. محمد نادر عيد

يسرنا إعلامكم أن بحثكم المعنون:

" نازعة هيدروجين اللاكتات واصم تشخيصي للتفريق بين تسرع التنفس العابر ومتلازمة الضائقة التنفسية لدى المولودين ولادة قيصرية"

المرسل إلينا بتاريخ 2024/09/02
قد قبل للنشر في مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية
بتاريخ 09/ 10/ 2024.

مع فائق الاحترام

رئيس تحرير مجلة العلوم الطبية

أ. د. مروان جميل الحلبي

مدير المجلات

أ. د. عاهد الياس أبو يونس

ISSN:2789-6889(online)

Syrian - Damascus University - Damascus University Journal

سورية - جامعة دمشق - مديرية المجلات

Journals.dpt@damascusuniversity.edu.sy

Syrian Arab Republic
Damascus University
Damascus University Journal

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق

موافقة نشر
research approval

Damascus: 09/10/2024

No. : 1209

14667/ود

Dear

Dr. Mohamad Feras Mohamad Talal Raslan

Dr. Mohamad Nader Eid

We are pleased to inform you that your research entitled:

" Malondialdehyde as a Biomarker for Differential Diagnosis of Respiratory Distress Syndrome and Transient Tachypnea of the Newborn"

Sent to us on 02/09/2024 has been accepted by Damascus University Journal for Health Sciences.
On 09/10/2024 .

Best regards.

Editor in chief for Health Sciences

Prof. Marwan Jamil Alhalabi

Director of journal :

Prof. Ahed Elias Abou younes

ISSN 2072-2265

دمشق:2024/10/09

رقم البحث: 1209

14667/ود

السادة

د. محمد فراس محمد طلال رسلان

د. محمد نادر عيد

يسرنا إعلامكم أن بحثكم المعنون:

" المالون ثنائي الألدهيد واصم للتشخيص التفريقي بين متلازمة الضائقة التنفسية وتسرع التنفس العابر لدى الولدان"

المرسل إلينا بتاريخ 2024/09/02
قد قبل للنشر في مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية
بتاريخ 09/ 10/ 2024.

مع فائق الاحترام

رئيس التحرير مجلة العلوم الطبية

أ. د مروان جميل الحلبي

مدير المجلات

د. عهد إلياس أبو يونس

ISSN:2789-6889(online)

Abstract

Introduction: Respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn represent the primary pathologies leading to respiratory distress in neonates. The differential diagnosis between these two conditions poses significant challenges due to their highly similar clinical symptoms, the difficulties and risks associated with performing chest radiography in neonates, and the absence of any available laboratory tests to distinguish between them. Furthermore, their management and prognosis differ considerably. Therefore, there is a pressing need to identify new biomarkers that can facilitate the differentiation of these conditions for optimal management. Oxidative stress plays a role in the pathogenesis of respiratory distress syndrome, in contrast to transient tachypnea. Consequently, the levels of malondialdehyde (MDA), a byproduct of oxidative stress, may aid in the differential diagnosis of these two conditions. Additionally, pulmonary tissue injury associated with respiratory distress syndrome may correspond with elevated levels of intracellular enzymes in the blood, such as lactate dehydrogenase (LDH).

Aim of the study: The current study aims to evaluate the roles of MDA and LDH in the differential diagnosis between respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn, as well as to examine the relationship between their levels and the duration of hospitalization and the need for respiratory support.

Materials and Methods: This cohort study included 300 neonates, who were divided into three groups based on clinical symptoms and chest radiographic findings. These groups were as follows: the control group, comprising 100 neonates without any signs of respiratory distress; the transient tachypnea group, also consisting of 100 neonates; and the respiratory distress syndrome group, which included 100 neonates. The levels of MDA and LDH in serum were measured for all neonates using colorimetric assays. The relationship between their levels and demographic variables, the need for respiratory support, the duration of respiratory support, hospitalization duration, and mortality were also studied.

Results: A significant elevation in MDA levels was observed in the respiratory distress syndrome group compared to the other two groups ($p \leq 0.001$ in both cases). Additionally, higher levels were noted in males and those delivered via cesarean section. MDA levels inversely correlated with gestational age and birth weight, while they positively correlated with the need for mechanical

ventilation and longer hospitalization duration. An MDA cut-off value of 2.75 mmol/L was established for differentiating between the studied conditions, with a sensitivity of 94% and specificity of 92%. Similarly, elevated LDH levels were found in the respiratory distress syndrome group compared to the other two groups ($p \leq 0.001$ in both cases), with higher levels in males and those born via cesarean section. LDH levels also inversely correlated with gestational age and birth weight, while positively correlating with the need for mechanical ventilation and longer hospitalization duration. An LDH cut-off value of 1050 IU/L was identified for differentiating between the two conditions, with a sensitivity of 62% and specificity of 84%.

Conclusion: MDA and LDH can be utilized as biomarkers for the differential diagnosis between respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn.

Keywords: Malondialdehyde; Lactate Dehydrogenase; Respiratory Distress Syndrome; Transient Tachypnea of The Newborn.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

The Malondialdehyde and Lactate Dehydrogenase as Prognostic Markers of Respiratory Distress in Neonates: Cohort Study

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Ph.D. in Pediatrics

By

Mohamad Feras Raslan

Supervisor

Mohamad Nader Eid

2024