**VÀNG DA Ở TRẺ SƠ SINH**

**I. Đại cương**

**A) Tại sao quan tâm VD ở trẻ sơ sinh**?

**1) Tỉ lệ VD cao:**

**a) Trẻ đủ tháng** (**60%)** do:

- MCV lớn hơn **50-60%** so với NL, Hct cao **(50-60%)**

- Đời sống HC ngắn (**70-90d**)

- Hoạt tính các enzyme vận chuyển tại bờ bàn chải TB gan và liên hợp Bili (UGT1A1, 1B1, SLCO1B1) thấp

- Bài tiết Bili ở gan kém do xáo trộn huyết động học vì còn ống TM

- Lượng Protein trong máu còn thấp

- Tăng chu trình ruột gan:

+ Do pH kiềm của ruột non

+ Do thiếu hệ khuẩn thường trú => Hoạt tính β-glucuronidase tại bờ bàn chải niêm mạc ruột gấp **10** lần NL => Tăng chuyển Bilirubin trực tiếp thành dạng gián tiếp không gắn kết Albumin => Tăng tái hấp thu Bili vào máu

**b) Trẻ non tháng (80%):**

- Hoạt tính UGT1A1 (một loại UDPGT) tăng theo tuổi thai và tuổi sau sinh (14w tuổi đạt bằng NL)

- BT: chỉ cần hoạt tính bằng 1/10 NL là đủ cho quá trình chuyển hoá Bilirubin

**c) Trẻ bú mẹ:** **cao hơn**

*- VD sớm (Breastfeeding-associated jaundice):* thường gặp hơn

+ Tương tự sinh lý thông thường

+ Không đủ sữa mẹ gây mất nước, giảm lượng calo nhập vào (sụt cân, tiêu tiểu ít) => Giảm tổng hợp UDPGT => Giảm liên hợp Bili

+ Không đủ calo => Tăng thoái biến mỡ để lấy năng lượng => Sản sinh ra nhiều sản phẩm từ acid béo:

@ Tăng hấp thu mỡ và bilirubin ở ruột

@ Ức chế UDPGT (Enzym liên hợp Bili ở gan)

@ Bão hoà hệ protein vận chuyển Bili ở gan

+ Ít tạo phân hơn sữa công thức => Ít đào thải được Bili

+ Giảm tạo urobilinogen do hệ khuẩn thường trú đường ruột thay đổi

+ Sữa mẹ chứa β-glucuronidase

*- VD muộn (Breast milk jaundice)* từ ngày 4 trở đi:

+ Chứa 3α-20β-pregnanediol => Ức chế UDPGT và giảm bài tiết Bili liên hợp ra khỏi TB gan

+ Tăng hoạt tính lipoprotein lipase => Giải phóng acid béo tự do ở ruột

+ Chứa các acid béo chuỗi dài không bão hoà không ester hoá => Ức chế cạnh tranh với UDPGT trong quá trình liên hợp Bili

**2) Tuy phần lớn BT nhưng có thể để lại hậu quả nặng nề:**

**a) Bệnh não cấp do bilirubin:**

- Nghiêm trọng nhất

- Liên quan trực tiếp với Bili không gắn kết albumin (unbound Bili) do Bili tự do mà gắn kết albumin chỉ qua được BBB khi BBB bị tổn thương (toan CH, hạ ĐH, hạ thân nhiệt, ngạt, tăng CO2 máu, tăng ALTT, tổn thương mạch máu não)

- Diễn tiến:

+ Sớm (**1-2d**): ngủ nhiều, giảm bú, giảm trương lực cơ, khóc thét từng cơn (đặc trưng)

+ Trung gian: li bì, giảm nút, tăng trương lực cơ duỗi (đặc trưng), quấy khóc khó dỗ, sốt

+ Tiến triển nặng **(> 1w**): trẻ lơ mơ, mê, bỏ bú, co cứng cơ duỗi + dấu đạp xe/vặn vẹo tứ chi, sốt, cơn ngưng thở, tử vong => Quá CĐ can thiệp

- Có thể phòng ngừa được

**b) Bệnh não mạn do bilirubin (vàng da nhân - vàng nhân não: vàng hạch nền ở não)**

- Nguy hiểm nhất trong 15d đầu vì BBB chưa bền vững

- Cơ chế tổn thương TB não:

+ Bilirubin bám vào phospholipid màng TB não, xâm nhập vào ty thể gây rối loạn hoạt động hệ thống men, trao đổi nước-điện giải, phosphoryl-oxy hoá

+ Bilirubin gây tổn thương quanh mạch máu

- LS:

+ Bại não kiểu múa giật, múa vờn (rung chi, loạn trương lực): ở trẻ sinh non **< 35w**, bất thường trương lực thường sau **6m** tuổi điều chỉnh (do trẻ sinh non trương lực cơ còn thấp chưa biểu hiện rõ tại thời điểm sinh)

+ Hạn chế nhìn lên (dấu mặt trời lặn), loạn trương lực cơ mặt, không nhắm mắt => Khuôn mặt VD nhân

+ Điếc TK

+ Loạn sản men răng

**c) Chậm phát triển**

**B) Chuyển hoá Bilirubin bình thường**

- Hemoglobin và các Hemoprotein (Myoglobin, Cytochrome) được thoái biến bởi niêm mạc ruột, lách, tuỷ xương, đại thực bào mô => Heme + Globin

+ Globin được thuỷ phân thành acid amin tự do rồi tái sử dụng

+ Heme được chuyển thành Biliverdin, CO (**80-90%** CO là từ thoái biến Heme) và Fe nhờ Heme oxygene:

\* Fe được tái sử dúng

\* Biliverdin được tách thành Bilirubin gián tiếp (do phản ứng với Diazo chậm) nhờ Biliverdin reductase

- Bilirubin gián tiếp tồn tại dưới 2 dạng:

+ Dạng tự do (unbound):

\* Chiếm phần nhỏ

\* Tăng khi:

@ Tán huyết

@ Toan CH

@ Hạ thân nhiệt

@ Ảnh hưởng BBB: trẻ sinh non, tăng ALTT, XH não, VMN

\* Là dạng Bilirubin qua được hàng rào máu não, da, niêm (do tan trong mỡ)

+ Gắn với 1 loại albumin tên là haptoglobin (**1g Albumin gắn với 8mg Bilirubin**)

- Kết quả: **1g Hb tạo ra 34mg Bilirubin**

- Tốc độ tạo Bili TB: **6-10 mg/kg/d** (gấp 2-3 lần NL)

- Bilirubin gián tiếp đến gan, liên hợp với acid glucuronic thành Bilirubin trực tiếp (cho phản ứng Diazo nhanh) nhờ UDPGT, gồm 2 dạng:

+ Bilirubin diglucuronat (85%)

+ Bilirubin monoglucuronat (15%)

- Bilirubin trực tiếp theo mật đổ vào ruột non

- Tại ruột già, Bilirubin liên hợp được khử thành Bilirubin tự do nhờ β-glucuronidase => Khử thành Urobilinogen

+ 80% Urobilinogen đi xuống tiếp theo phân => Oxy hoá tạo Stercobilin màu vàng rồi thải qua phân

+ 20% Urobilinogen được tái hấp thu qua TM cửa về gan:

\* 80% Urobilinogen bị oxy hoá tạo Bilirubin trực tiếp trở lại, tiếp tục đổ vào mật (chu trình ruột-gan)

\* 20% Urobilinogen theo tuần hoàn đến thận => Oxy hoá tạo Urobilin màu vàng rồi thải qua nước tiểu

**II. Định nghĩa**

**A) VD:**

- Là sự nhuốm màu vàng của da, niêm, kết mạc mắt (thấy VD sơ sinh khi Bilirubin >7 mg/dl)

- Có thể do Bilirubin hoặc Carotene

**B) VD tăng Bilirubin trực tiếp:**

- Đặc điểm:

+ Da vàng chanh (quan trọng nhất)

+ Xuất hiện muộn sau 2-3w

+ Có thể phân bạc màu

- Tiêu chuẩn:

+ Bilirubin TP >5 mg/dl: khi Bilirubin TT > 20% so với Bilirubin TP

+ Bilirubin TP <5 mg/dl: khi Bilirubin TT >1 mg/dl

- Liên quan nguy cơ ảnh hưởng CN gan

**C) VD tăng Bilirubin gián tiếp**

- Da vàng cam (vàng tươi)

- Xuất hiện sớm trong 2-7d

- Phân vàng

**D) VD kéo dài:**

- Tiêu chuẩn:

+ Trẻ đủ tháng: > 14d

+ Trẻ non tháng: > 21d

- Không cần phòng ngừa bệnh não do bilirubin (do hết nguy cơ), không cần NV mà phải đi tìm NN VD

**E) VD sinh lý:** do gan chưa thích nghi được với cuộc sống ngoài tử cung

- Xuất hiện sau 24h tuổi

- Kéo dài 6-8d (trẻ đủ tháng), 10-14d (trẻ sinh non)

- Bilirubin < 9-12 mg/dl (tối đa Kramer 3)

- Tốc độ tăng Bilirubin <5 mg/dl/24h (<0.2 mg/dl/h)

- Gan lách không to

- Trẻ khoẻ: bú giỏi, cử động tốt, tiêu tiểu BT

**III. Phân độ VD**

**A) Quy tắc Kramer khi nhìn mắt thường (cho trẻ chưa điều trị)**

- 1: đầu, mặt, cổ (6 mg/dl)

- 2: ngực và phần bụng trên rốn (9 mg/dl)

- 3: phần bụng từ rốn trở xuống, đùi (12 mg/dl) => Từ mức này nên đo Bilirubin

- 4: cẳng tay, cẳng chân (15 mg/dl)

- 5: bàn tay, bàn chân (>15 mg/dl)

**B) Tương quan khi đo Bilirubin qua da (chủ yếu ở phòng khám)**

- Không có giá trị khi đã chiếu đèn

- Không phụ thuộc sắc tố da (ưu điểm hơn nhìn mắt thường)

- Xác định lại bằng Bilirubin máu khi:

+ Bilirubin đo qua da >75th percentile (toán đồ Bhutani) hoặc >95th percentile (toán đồ TCB)

+ Bilirubin đo qua da >13 mg/dl

+ Ngưỡng can thiệp = Bilirubin đo qua da +3 mg/dl

**D) VD nặng**

- Xuất hiện trước 24h

- VD độ 5

- Có biểu hiện TK

- Bilirubin >95th percentile (Bhutani)

- Tốc độ tăng Bili >0.2 mg/dl/h (>5 mg/dl/d)

**E) YTNC diễn tiến tới VD nặng**

- Xuất hiện trước 24h

- Xuất viện trước 48h

- Bilirubin trước xuất viện > 95th percentile (Bhutani)

- Có bướu huyết thanh, bầm đáng kể, đa hồng cầu

- Bú mẹ hoàn toàn (sụt cần > 8%/ngày đầu hoặc > 12%/tuần đầu, tiêu tiểu không đủ)

- VD do NN tán huyết

- Sinh non từ 35-37w (được coi như VD nặng) => Theo dõi q4-8h

- NTH

- Tiền căn anh/chị phải chiếu đèn

**F) VD bệnh lý**

- Xuất hiện trước 24h

- Trẻ không khoẻ

- Phân bạc màu

- Bili tới ngưỡng chiếu đèn (với trẻ khoẻ, sinh đủ tháng > 35w)

+ 48h: 13 mg/dl

+ 72h: 16 mg/dl

- Tốc độ tăng Bili >0.2 mg/dl/h (>5 mg/dl/d): thường do NN tán huyết

- Bili TT >1.5 mg/dl

- VD kéo dài (có NN thực thể): không xếp vào VD nặng dù thoả tiêu chuẩn VD nặng

**G) Ngưỡng Bilirubin gây bệnh não:**

**1) Trẻ sinh ≥ 35w**

- >20 mg/dl + tán huyết (bất đồng nhóm máu ABO, Rh, thiếu G6PD)

- >25 mg/dl + không tán huyết

=> **Bilirubin ≥25 mg/dl**: nguy cơ gây bệnh não (Do Nồng độ Albumin máu BT 3 g/dl => 1g Albumin gắn kết được 8mg Bilirubin => Nồng độ Bilirubin tối đa mà Albumin gắn kết được là 8x3 = 24 mg/dl)

**2) Trẻ sinh < 35w:** Chưa có bằng chứng

**3) Nguy cơ mắc bệnh não phụ thuộc:**

- Tuổi thai

- Tuổi sau sinh

- Ngưỡng Bilirubin máu: yếu tố chính

- Tốc độ tăng Bilirubin máu

- Nồng độ Albumin máu <2.5 g/dl (thiếu công cụ chuyên chở Bilirubin)

- NTH (còn NT da, NT rốn, VP, VMN… không liên quan VD sơ sinh)

- Có YTNC làm tăng unbound Bilirubin:

+ Tán huyết

+ Toan CH

+ Hạ thân nhiệt

+ Ảnh hưởng BBB: sinh non, tăng ALTT, XH não, VMN

+ Ảnh hưởng liên kết Bilirubin-Albumin: Tỉ số acid béo tự do/Albumin > 4/1 (acid béo tự do cạnh tranh với Bilirubin trong việc được vận chuyển bởi Albumin), Ceftriaxone (trẻ sơ sinh nên dùng Cefotaxime, Ampicillin, Vancomycin thay thế), Ibuprofen, Aminophylline (Cafein trong điều trị cơn ngưng thở)

**IV. XN**

- Bilirubin TP, TT, GT (do TP-TT chứ không đo được trực tiếp GT)

- Bilirubin unbound >1 μg/dl (khó định lượng)

- Tỉ số Bilirubin/Albumin

+ Ước tính được tỉ lệ Bilirubin unbound

+ Không đánh giá được chắn chắn sự gắn kết của Bilirubin với Albumin

+ Ngưỡng phụ thuộc cân nặng (Vd ở trẻ > 35w, ≥ 2500g: bất thường khi tỉ số >8 (do BT 1g Albumin gắn được 8mg Bilirubin)

- CTM, phết máu ngoại biên: đánh giá mức độ tán huyết

- Nhóm máu

- Coombs test:

+ Trực tiếp:

\* Phát hiện KT gắn trên HC BN

\* Cách làm: lấy HC rửa của con (đã có KT bám trên) pha với yếu tố Coombs hay AHG (KT kháng KT kháng HC)

\* (+) khi kết tủa: KT Coombs làm cầu nối kết tụ các KT trên HC => Chứng tỏ HC của con đã có KT gắn trên sẵn (in vivo)

+ Gián tiếp:

\* Phát hiện KT lưu hành tự do trong huyết thanh BN

\* Cách làm: lấy huyết thanh của người nhận pha với HC của người cho => Tạo HC có KT gắn trên (in vitro) => Cho thêm yếu tố Coombs vào hỗn hợp

\* (+) khi kết tủa: KT Coombs làm cầu nối kết tụ các KT trên HC => Chứng tỏ có KT trong HC người nhận và KT đó có thể gắn với HC mẫn cảm

**V. NN**

**A) Trước 24h**

**1) Bất đồng nhóm máu Rh:**

- Xuất hiện sớm trong vòng 24h, diễn tiến nhanh

- Xảy ra ở mẹ Rh-, con Rh+ => HC con vào máu mẹ, kích thích tạo KT Anti-D (IgG) qua được nhau thai

- Thường nặng hơn ở con thứ 2

- Test Coombs trực tiếp (+) ở con, gián tiếp (+) ở mẹ

- Là KT lớp IgG

- Kèm thiếu máu rõ, gan lách to

**2) NTH (thường ít kèm TCLS khác)**

**B) Sau 24h**

**1) Sinh lý:** xuất hiện từ N2-N7

**2) Bất đồng nhóm máu ABO:**

- Xuất hiện sau sinh 24-48h

- Thường nhẹ hơn tán huyết do bất đồng hệ Rh, diễn tiến chậm

- Có thể xảy ra từ đứa con đầu

- Xảy ra ở mẹ nhóm máu O, con máu A hoặc B (con máu B thì LS nặng hơn)

- Test Coombs trực tiếp (+) ở con

- Mẹ (máu O) có sẵn KT kháng A, B nhưng lớp IgM không qua được nhau thai => Khi tiếp xúc với con (máu A, B): mẹ sinh KT kháng A, B lớp IgG qua được nhau thai gây tán huyết

- Ít thiếu máu, gan lách không to

**3) NTH:** thường kèm TCLS khác (sốt, lừ đừ, bỏ bú)

**4) Bú mẹ hoàn toàn:**

- Xuất hiện trễ > 4d

- Có thể VD kéo dài

- Là chẩn đoán loại trừ:

+ Không NT, không thiếu máu

+ Không bất đồng nhóm máu mẹ con

+ Gan lách không to

+ Tổng trạng tốt

+ Test: ngưng bú mẹ 1-3d => VD giảm đột ngột và biến mất sau 2d (hiện không còn dùng)

- Khả năng mắc ở thai kỳ sau là 70%

**5) Bướu huyết thanh lớn**

**6) Đa HC, con to, mẹ ĐTĐ:**

- Huỷ hồng cầu nhiều làm Bilirubin tăng

- Hạ ĐH => Giảm khả năng liên hợp tại gan

**7) Thiếu G6PD**

- Di truyền lặn NST X => gặp ở trẻ nam

- Có thể diễn tiến bất thường, khó phòng ngừa bệnh não cấp do Bilirubin

**8) Suy giáp bẩm sinh**

- Ít TC

- Thường VD kéo dài

**VI. Điều trị**

**A) Nguyên tắc**

- Nhận biết sớm trẻ có YTNC VD nặng => Điều chỉnh các YTNC

- Phát hiện NN gây VD nặng => Điều trị NN (không quan trọng lắm với VD tăng Bili GT)

- Theo dõi chặt chẽ VD nặng, đảm bảo tiêu, tiểu, đủ NL

+ Ở trẻ bú mẹ trong 7d đầu: số lần tiêu, tiểu = số ngày tuổi

+ Sau 7d tuổi: số lần tiêu 4 lần/d, tiểu 6 lần/ngày, bú 8 lần/ngày

- CĐ thay máu, chiếu đèn, thuốc đúng lúc

**B) PP**

**1) Thay máu**

**a) CĐ:**

- Trẻ sinh ≥ 35w: theo toán đồ Bhutani

- Trẻ sinh < 35w: Bilirubin ≥ CNx10

- Thay máu khẩn: >30 mg/dl hoặc >5 mg/dl so với ngưỡng thay máu

**b) Hiệu quả:**

- Thay 1 lần V (80 ml/kg): Bilirubin giảm 1TC (Time constant) (63%): hiệu quả thấp => Không dùng

- Thay 2 lần V (160 ml/kg): Bilirubin giảm 2TC (86%) => Hiện tại đang dùng (bơm mỗi lần 5% V máu = 4 ml/kg)

- Thay 3 lần V (240 ml/kg): Bilirubin giảm 3TC (95%): thời gian thay máu dài, nhiều nguy cơ truyền máu, hiệu quả không tăng thêm nhiều so với thay 2 lần V => Không dùng

**c) Chọn nhóm máu thay:**

- Bất đồng hệ Rh: chọn nhóm máu Rh- giống mẹ (vì không có KN D nên không bị KT anti-D tạo ra từ máu mẹ tấn công), nhóm máu ABO giống con

- Bất đồng ABO: chọn HC rửa O giống mẹ (vì không có KN trên HC nên không bị KT nguồn gốc máu mẹ còn sót lại trong tuần hoàn tấn công), huyết tương nhóm máu ABO giống con

- Bất đồng hệ nhóm máu khác ABO: chọn nhóm máu của con

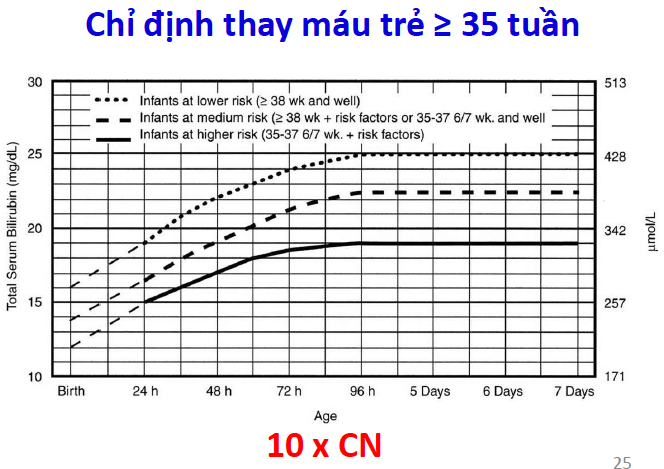
**d) ADR thay máu:**

- Truỵ tim do truyền trả quá nhanh => Thường xuyên kiểm tra HR trong quá trình thay máu

- Choáng do hạ thân nhiệt => Thay máu trong lồng ấp

- NTH do không đảm bảo vô trùng

- Hạ Ca2+ máu do thay máu có chống đông citrate



**2) Chiếu đèn:**

**a) Cơ chế:**

- Chiếu đèn:

+ Chuyển Bilirubin GT thành dạng:

\* Đồng phân cấu trúc:

@ Xảy ra ở cường độ ánh sáng cao

@ Tạo thành đồng phân tan trong nước Lumirubin => Thải qua được nước tiểu, mật

@ Là phản ứng 1 chiều nên quan trọng

\* Đồng phân quang học:

@ Xảy ra ở cường độ ánh sáng yếu

@ Tạo thành đồng phân ít độc tan trong nước => Thải qua mật

@ Là phản ứng thuận nghịch nên có thể hấp thu trở lại nếu trẻ không đi tiêu

\* Oxy hoá quang học (ít quan trọng): biến Bilirubin thành chất phân cực nhỏ tan trong nước => Thải qua nước tiểu

+ Chuyển Bilirubin TT thành các gốc tự do oxi hoá => gây vỡ HC, tổn thương gan, sạm da

- Phổ ánh sáng hiệu quả nhất: ánh sáng xanh (460-490 nm)

- Liều lượng ánh sáng:

+ Tiêu chuẩn: 10 μW/cm2/nm

+ Tăng cường:

\* ≥30 μW/cm2/nm (không có ở NĐ1)

\* HOẶC khoảng cách < 20cm

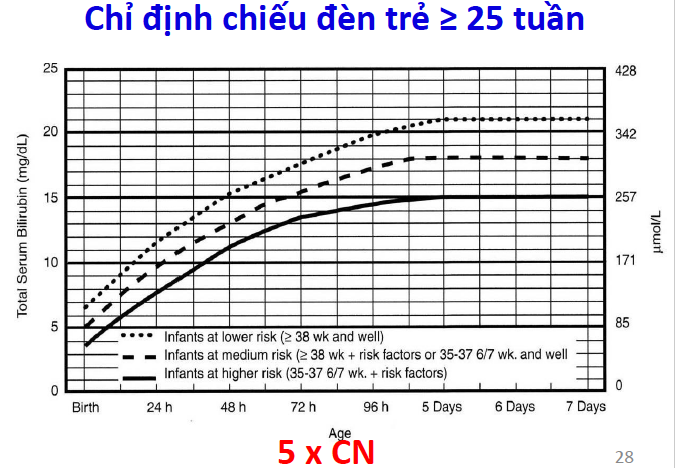
**b) CĐ:**

- Trẻ sinh ≥ 35w:

+ Chưa có XN Bili: Kramer 4

+ Có XN Bili: theo toán đồ Bhutani hoặc ≥25 mg/dl

- Trẻ sinh < 35w: Bilirubin ≥ CNx5



**c) Hiệu quả**

- Tiêu chuẩn: Bilirubin giảm 6-20%/24h

- Tăng cường:

+ Bilurubin giảm ≥2-3 mg/dl/4-6h

+ Ở trẻ sinh ≥ 35w: Bilirubin giảm 30-50%/24h

- Chiếu đèn luôn làm giảm VD nhưng đánh giá hiệu quả phải xem:

+ Phân: màu xanh đen, tiêu nhiều lần hơn (do mật có tính nhuận tràng)

+ Nước tiểu

+ Bilirubin

**d) Kỹ thuật khi chiếu đèn**

- Bộc lộ da càng nhiều càng tốt (che mắt để tránh tổn thương võng mạc, bìu)

- Sử dụng liên tục trong 24-48h, chỉ nghỉ khi cho bú

- Loại đèn:

+ 1 mặt:

\* Gồm 8 bóng phía trên

\* Hiệu quả thấp hơn nhưng ít ADR hơn đèn 2 mặt (ưu tiên nếu VD ít)

+ 2 mặt: gồm 8 bóng phía trên và 6 bóng phía dưới

- Khoảng cách từ đèn đến bé ≤ 50cm

- Thay bóng khi dùng > 2000h

**e) ADR chiếu đèn:**

- Phân lỏng (do tăng thải Bilirubin qua mật: mật có tính nhuận trường)

- Tăng thân nhiệt gây mất H2O không nhận biết qua da => Bù nước thêm 10-20% so với nhu cầu

- Đứng cân tạm thời

**f) Ngưng chiếu đèn khi:**

- Đạt mục tiêu:

+ Ngưỡng Bilirubin không gây bệnh não

+ Ổn định được YTNC

+ Cơ thể đủ khả năng CH hết lượng Bilirubin tạo ra

- Cụ thể:

+ Trẻ sinh ≥ 35w: Bilirubin < 13-14 mg/dl hoặc <40th percentile theo toán đồ Bhutani

+ Trẻ sinh < 35w: Bilirubin nhỏ hơn ngưỡng chiến đèn ≥2 mg/dl

**e) Ở trẻ tăng Bilirubin TT**

- Có thể gây HC bronze baby do tích tụ porphyrins và các chất CH khác trong huyết tương

- Tuy nhiên vẫn không CCĐ chiếu đèn do có thể hồi phục sau khi ngưng chiếu đèn

- Tính toán Bilirubin không cần trừ ra lượng Bilirubin TT

- Xem xét thay máu:

+ Bilirubin tăng gần ngưỡng thay máu

+ Chiếu đèn kém đáp ứng

**3) IVIG**

**a) CĐ**

- Tán huyết ở trẻ sơ sinh thất bại với chiếu đèn tích cực

- VD tán huyết do bất đồng MD

**b) Liều:** 1g/kg trong 2h, lặp lại sau 12h nếu cần

**c) Hiệu quả**

- Giảm tán huyết (thể hiện qua giảm lượng CO-Hb)

- Giảm Bilirubin

- Giảm nhu cầu thay máu

- Rút ngắn thời gian nằm viện

**4) Khác:** làm Bili không tăng thêm chứ không thải được Bili

- Truyền Albumin

- Thuốc: Phenobarbital

**C) Theo dõi:**

- Dựa trên toán đồ Bhutani đánh giá nguy cơ diễn tiến VD nặng

- Tái khám:

+ VD nhẹ: sau 48h

+ VD nặng: sau XV được theo dõi tâm vận vào thời điểm 6m, 9m, 12m, 24m

