

## Risk Factors for Failure of Surfactant Therapy with INSURE Method in Preterm Infants

Manizheh Mostafa Gharehbaghi<sup>1\*</sup>, Morteza Ghojzadeh<sup>2</sup>, Saeedeh Khojasteh Jafari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Womens' Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Physiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 14 Feb, 2013      Accepted: 12 Mar, 2013

### Abstract

**Backgrounds and Objectives:** Preterm infants are at risk for respiratory distress syndrome. In several studies Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in combination with surfactant is more effective comparing with just CPAP method. This type of treatment is known as Intubation, SURfactant, Extubation (INSURE). This study was aimed to determine the risk factors for the INSURE failure.

**Material and Methods:** This descriptive analytic study was conducted in NICU of Al Zahra Hospital. All preterm neonates with gestation age less than 37 weeks who need surfactant replacement therapy according clinical manifestations were investigated. Infants intubated in delivery room were excluded from study. All neonates received surfactant according to INSURE method. Patients who intubated in first 72 hours of INSURE were considered as failure group and neonates without need for intubation were allocated as success group.

**Results:** There were not statistically significant differences regarding gender, mode of delivery, maternal risk factors, and first blood gas analysis between groups. The mean birth weight and gestation age were significantly lower in the failure group were  $1342\pm 545$ g and  $28.7\pm 2.9$  wk, respectively, which were significantly lower than success group ( $1688\pm 472$ g and  $31\pm 2.2$ wk,  $p<0.001$ ). Apgar score at 1 and 5 minutes were  $5.7\pm 2.1$  and  $7.5\pm 1.3$  in failure group and  $7.6\pm 1.5$  and  $8.8\pm 1$  in success group ( $p<0.001$ ). The Fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) requirement, severity of disease in chest x-ray, need for repeated doses of surfactant, packed cell transfusion, patent ductus arteriosus and intra-ventricular hemorrhage were significantly different between groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** preterm neonates with lower gestation age and birth weight, low Apgar score at 1 and 5 minute, higher  $FiO_2$  requirement, and higher RDS score are increase the risk for INSURE failure.

**Keywords:** preterm neonate, respiratory distress syndrome, treatment, surfactant replacement

\*Corresponding author:

E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

## مقاله پژوهشی

### عوامل موثر در شکست تزریق سورفکتانت به روش INSURE

منیژه مصطفی قره باغی: مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط  
E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

مرتضی قوجازاده: مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
سعیده خجسته جعفری: دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۱۱/۲۶ پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۲

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** در نوزادان نارس خطر بروز سندرم دیسترس تنفسی وجود دارد. در مطالعات متعدد کاربرد فشار مثبت انتهای بازدی به همراه سورفکتانت بسیار موثرتر از کاربرد آن به تنهایی می باشد. این روش درمانی (Intubation-Surfactant-Extubation, INSURE) نامیده می شود. در این مطالعه عواملی که در شکست این روش درمانی دخیل می باشند مورد مطالعه قرار خواهند گرفت.

**مواد و روش ها:** یک مطالعه توصیفی تحلیلی در سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۱ در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان مرکز آموزشی - درمانی الزهرای تبریز انجام شد. تمامی نوزادان نارس زیر ۳۷ هفته که بر اساس علایم بالینی نیاز به سورفکتانت داشتند وارد مطالعه شده و به روش INSURE سورفکتانت تزریق شد. نوزادانی که در بدو تولد انتوبه شدند از مطالعه خارج گردیدند. نوزادانی که در طی ۷۲ ساعت پس از تزریق سورفکتانت نیاز به انتوباسیون مجدد نداشتند به عنوان گروه موفق و نوزادانی که نیاز به انتوباسیون مجدد پیدا کردند به عنوان گروه شکست در نظر گرفته شدند.

**یافته ها:** از نظر جنسیت، نوع زایمان، عوامل خطر مادری، دریافت کورتون قبل از تولد توسط مادر، تجزیه گازهای خون شریانی ساعت اول تولد در بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. سن حاملگی و وزن تولد در گروه شکست  $28/9 \pm 2/9$  هفته و  $1342 \pm 545$  گرم و در گروه موفق  $31 \pm 2/2$  هفته و  $1688 \pm 472$  گرم بود ( $P < 0/001$ ). نمره آپگار دقیقه اول در گروه شکست  $5/7 \pm 2/1$  و در گروه موفق  $7/5 \pm 1/3$  و نمره آپگار دقیقه پنجم  $7/6 \pm 1/5$  و  $8/8 \pm 1$  به ترتیب در گروه شکست و موفق بود ( $P < 0/001$ ). نمره دیسترس تنفسی در گروه شکست  $8/8 \pm 1$  و در گروه موفق  $7/1 \pm 1/3$  بود ( $P < 0/001$ ). میزان غلظت اکسیژن دمی مورد نیاز ( $P < 0/001$ )، شدت درگیری عکس سینه ( $P < 0/001$ )، نیاز به تکرار سورفکتانت ( $P < 0/001$ )، نیاز به تزریق خون ( $P < 0/001$ ) و وجود مجرای شریانی باز ( $P = 0/003$ ) و خونریزی داخل بطنی ( $P = 0/001$ ) بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری داشت.

**نتیجه گیری:** در نوزادان نارس تر و کم وزن تر که نمره آپگار دقیقه اول و پنجم پایینی داشته در ساعات اول تولد به اکسیژن با غلظت بالایی نیاز داشته باشند و نمره دیسترس تنفسی آنها بالا باشد ممکن است تجویز سورفکتانت به روش INSURE موفقیت آمیز نباشد و به انتوباسیون مجدد نیاز داشته باشند.

**کلید واژه ها:** نوزاد نارس، دیسترس تنفسی، درمان، روش تجویز سورفکتانت

#### مقدمه

دچار این بیماری می شوند (۳). ریسک بروز و شدت سندرم دیسترس تنفسی نسبت عکس با سن حاملگی نوزاد در موقع تولد دارد (۳و۴). خطر پیدایش سندرم دیسترس تنفسی در جنس مذکر، دیابت مادر، حاملگی چندقلویی، زایمان به روش سزارین، زایمان سریع، آسفیکسی، استرس سرما و سابقه ابتلای نوزاد قبلی به سندرم دیسترس تنفسی افزایش می یابد، از طرف دیگر خطر سندرم دیسترس تنفسی در حاملگی با هیپرتانسیون مزمن یا هیپرتانسیون مرتبط با حاملگی، مصرف هروئین توسط مادر، پارگی طولانی کیسه آب و مصرف کورتیکواستروئید پیش از تولد کاهش می یابد (۲و۱).

یکی از خطرناکترین حوادثی که در اوایل زندگی پیش می آید انتقال از وابستگی به جفت برای تبادل گازی داخل رحمی به تنفس ریوی مستقل بعد از تولد می باشد. سندرم دیسترس تنفسی یکی از مشکلات شایع در نوزادان نارس می باشد. تولید ناکافی سورفکتانت موجب کاهش کومپلیانس ریه و افزایش کشش سطحی آئولی می شود (۱و۲). سندرم دیسترس تنفس نوزادان (Respiratory distress syndrome, RDS) یا بیماری غشاء هیالین، شایع ترین بیماری تنفسی نوزادان نارس و یکی از مهم ترین علل مرگ و میر آنهاست، به طوری که ۶۰٪ نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۰ هفته و ۴۵٪ نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم

بدنبال ۷۲ ساعت اول تجویز سورفکتانت و اکستوباسیون نوزاد نیاز به انتوباسیون مجدد پیدا می کند که به عنوان شکست INSURE شناخته می شود. لذا بر آن شدیم که عوامل خطر ساز در شکست تجویز سورفکتانت به روش INSURE را شناسایی کنیم تا دستورالعملی برای این روش تدوین شود تا از انتوباسیون مکرر نوزاد بدنبال تجویز سورفکتانت اجتناب شود و نوزادانی که بهترین بهره را از روش INSURE می برند شناسایی شوند.

## مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی تحلیلی می باشد که در سال ۹۱-۹۰ در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان مرکز آموزشی - درمانی الزهرا تبریز (یک مرکز درمانی سطح ۳ می باشد) و بر روی نوزادان نارس انجام شده است. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام این تحقیق را تأیید کرده و از والدین نوزادان مورد مطالعه رضایت کتبی آگاهانه اخذ شده بود. تمامی نوزادان نارس به سن حاملگی زیر ۳۷ هفته که علائم ناهنجاری مازور نداشته در مرکز آموزشی - درمانی الزهرا متولد شده و با تشخیص سندرم دیسترس تنفسی تحت درمان با سورفکتانت قرار گرفتند وارد مطالعه شدند. نوزادان مبتلا به آنومالی مازور، آنومالی کروموزومی، آسفیکسی شدید و نوزادان نارس که در هنگام احیای موقع تولد اتوبه شده بودند از مطالعه خارج شدند. وجود تاکی پنه، رتراکسیون و گرانینگ، نیاز به اکسیژن با غلظت بالای ۳۰ درصد و علائم رادیولوژیک سازگار با سندرم دیسترس تنفسی در یک نوزاد نارس تشخیص فوق را مطرح کرده پس از تأیید اساتید نوزادان، درمان با سورفکتانت به روش INSURE انجام گرفت. نوزاد پس از دریافت فتانیل (۲-۱ میکروگرم به ازای کیلوگرم وزن) تحت لارنگوسکپی و انتوباسیون قرار گرفته سپس یکی از انواع سورفکتانت (در نوزادان زیر ۱ کیلوگرم، آلوئوفکت ۱ سی سی به ازای کیلوگرم وزن در دو دوز منقسم، در نوزادان ۱-۲ کیلو، کوروسورف ۲/۵ سی سی به ازای کیلو گرم وزن در دو دوز منقسم و در نوزادان بالای ۲ کیلو سوروانتا ۴ سی سی به ازای کیلو گرم وزن در ۴ دوز منقسم) داخل تراشه تزریق گردید. در کمتر از نیم ساعت بعد از دریافت سورفکتانت، ۰/۱ میلی گرم به ازای وزن نالوکسان تجویز شده نوزاد اکستوبه گردیده و تحت درمان با CPAP قرار می گرفت. گروهی از نوزادان که پس از دریافت سورفکتانت اکستوبه شدند و تحت CPAP قرار گرفته بودند و تا ۷۲ ساعت بعد نیز به انتوباسیون مجدد نیاز نداشتند، به عنوان گروه موفق مطالعه در نظر گرفته شدند. گروهی از نوزادان پس از دریافت سورفکتانت اکستوبه شده و تحت CPAP بودند ولی مجدداً به علت ادامه دیسترس تنفسی و افت درصد اشباع اکسیژن به کمتر از ۸۰٪، نیاز به اکسیژن بالای ۴۵ درصد و وجود اسیدوز تنفسی یا آپنه اتوبه شده و تحت تهویه مکانیکی قرار گرفتند به عنوان گروه شکست INSURE در نظر گرفته شدند. در کل ۱۷۵ نوزاد نارس نیازمند تجویز سورفکتانت شرایط ورود به مطالعه را داشتند ولی ۲۸ نوزاد به علت اینکه از ابتدا در حین احیا اتوبه شدند از مطالعه خارج و ۱۴۷ نوزاد وارد مطالعه شدند.

بیماری بلافاصله یا طی چند ساعت بعد از تولد شروع می - شود. سیر بیماری پیشرونده بوده شدت آن طی دو روز اول زندگی افزایش می یابد. چنانچه درمان موثر صورت نگیرد مرگ به دلیل هیپوکسمی پیشرونده و نارسایی تنفسی رخ می دهد. تحقیقات مختلفی در مورد فیزیوپاتولوژی و درمان بیماری انجام شده است که پیشرفت عمده در درمان بیماری را می توان به تسریع بلوغ ریه با تجویز کورتیکواستروئید قبل از تولد و درمان بیماری با تجویز سورفکتانت نسبت داد (۵).

از سال ۱۹۸۰ که Fujiwara برای اولین بار استفاده از سورفکتانت در نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی را با موفقیت گزارش کرد تاکنون موارد متعددی از مطالعات مختلف در این باره انجام شده است (۹-۶).

حمایت تنفسی و تجویز سورفکتانت، اساس درمان بیماری است و از میان روش های حمایت تنفسی، تهویه مکانیکی و فشار مثبت مداوم راه هوایی (Continuous positive airway pressure, CPAP) شناخته شده ترین راه ها می باشد. علی رغم فواید شناخته شده تهویه مکانیکی در درمان سندرم دیسترس تنفسی، عوارض متعددی در اثر این درمان ایجاد می شود که نمونه آنها عبارتند از: پنوموتوراکس، آسیب راه هوایی و پنومونی ناشی از ونتیلاتور. لذا کاربرد روشهایی برای کاهش تهویه مکانیکی در اولویت می باشند. فشار مثبت مداوم انتهای بازدم (CPAP) یکی از این اقدامات است. بدنبال بکار گیری CPAP مدت متوسط انتوباسیون ۱/۵ روز کم شده است و موارد لوله گذاری ۲۳٪ کاهش یافته است (۱۰). اگرچه کاربرد زود هنگام CPAP بدون استفاده از سورفکتانت نیز موجب بهبود پیش آگهی در نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی خفیف تا متوسط و کاهش بیماری مزمن ریوی شده است ولی در مطالعات مختلف، مزایای متنوعی برای استفاده از روش INSURE که تلفیقی از تجویز سورفکتانت و سپس فشار مثبت مداوم راه هوایی از طریق بینی است بر CPAP به تهایمی و یا تهویه مکانیکی با تجویز سورفکتانت بیان شده است (۱۸-۱۱).

نوزادان نارس با علائم سندرم دیسترس تنفسی در ساعات اولیه تحت این روش درمانی قرار می گیرند، بدین صورت که نوزاد اتوبه شده و سورفکتانت تزریق شده سپس اکستوبه شده و تحت CPAP قرار می گیرد. این روش باعث کاهش پنوموتوراکس و بیماری مزمن ریوی می شود (۲۴-۱۹، ۱۴، ۱۲). این روش بندرت در اتاق زایمان انجام می شود ولی در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان قابل اجراست. استفاده از CPAP بعد از تزریق سورفکتانت، نیاز به اکستوبه کردن نوزاد دارد که آن هم باعث کاهش عوارض تهویه مکانیکی می شود. عوارض تهویه مکانیکی شامل تغییرات در حجم ریوی آزاد شده (ولوتروما)، فشار اعمال شده (باروتروما) و انتوباسیون (اندوتروما) و ترومای ناشی از انتوباسیون است که باعث افزایش ریسک کلونیزاسیون راه هوایی و عفونت با پاتوژن می شود (بیوتروما) (۲۶، ۲۵).

در طی سالهای اخیر تجویز سورفکتانت به روش (Intubation-Surfactant-Extubation, INSURE) در مرکز آموزشی درمانی الزهرا مرسوم شده است ولی در برخی از نوزادان

### یافته ها

در طول مطالعه تعداد ۱۴۷ نوزاد پره ترم با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته در بخش مراقبت های ویژه نوزادان مرکز آموزشی - درمانی الزهرا بستری شدند که شرایط ورود به مطالعه را داشتند. از بین نوزادان مورد مطالعه، ۱۰۲ نوزاد با روش INSURE به طور موفق درمان شدند (گروه موفق). در ۴۵ نوزاد (۳۰/۶٪) این روش شکست خورده و در طی ۷۲ ساعت بعدی مجدداً اتنوبه شدند (گروه شکست). در مجموع ۸۵ نفر (۵۷٪) جنسیت مذکر داشته بقیه مونث بودند. نوزادان مورد بررسی سن حاملگی ۲۵ تا ۳۶ هفته (۳۰/۳۳±۲/۷) و وزن تولد ۱۵۸۲±۵۱۹ گرم داشتند. مشخصات نوزادان در دو گروه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. جدول ۱ مشخصات نوزادان در دو گروه را نشان می دهد. تفاوت آماری معنی داری از نظر جنسیت، نوع زایمان، عوامل خطر مادری، دریافت کورتون قبل از زایمان، آنالیز گاز های خون شریانی ساعت اول تولد (به جز فشار دی اکسید کربن شریانی) در بین دو گروه وجود نداشت. از طرف دیگر سن حاملگی، وزن تولد، نمره آپگار دقیقه اول و پنجم، غلظت اکسیژن دمی مورد نیاز در ساعتهای اول تولد، نمره دیسترس تنفسی، شدت درگیری عکس سینه، نیاز به تجویز مجدد سورفاکتانت، نیاز به تزریق خون و وجود خونریزی مغزی و مجرای شریانی باز تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه نشان داد.

در طول مدت بستری اطلاعات نوزادان از جمله جنس، وزن تولد، سن حاملگی، روش زایمان، آپگار، ریسک فاکتور مادری، دریافت کورتون توسط مادر قبل از زایمان، میزان غلظت اکسیژن مورد نیاز، مدت نیاز به اکسیژن، زمان تجویز سورفاکتانت و نیاز به دوز مجدد، نیاز به حمایت تنفسی و تزریق خون و وجود خونریزی داخل بطنی و مجرای شریانی باز ثبت گردید. در تمامی نوزادان نمره دیسترس تنفسی (۲۷) بر اساس سن حاملگی، صداهای ریوی، وجود یا عدم گرانینگ، شدت دیسترس تنفسی، غلظت اکسیژن مورد نیاز و تعداد تنفس تعیین شد. هر متغیر نمره ۰-۲ داشت و مجموع نمرات از صفر تا ۱۲ متغیر است. در عکس سینه در مواردی که تصاویر رتیکولوگرانولر با برونکوگرام هوایی مشاهده شد ولی حدود قلب واضح بود، سندرم دیسترس تنفسی خفیف در نظر گرفته شد. در مواردی که شدت کدورت تصاویر رتیکولوگرانولر حدود قلب را تا حدی محو کرده بود، شدت متوسط و در مواردی که ریه ها کدورت واضح و منتشر داشته افتراق محدوده قلب و ریه ناممکن بود شدید در نظر گرفته شد. داده های مربوط به نوزادان با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ و با استفاده از آزمون های آماری تی برای گروه های مستقل و مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل و آنالیز آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید. جهت بدست آوردن عوامل خطر از مدل رگرسیونی به روش Enter استفاده گردید.

جدول ۱: مقایسه متغیرها در دو گروه INSURE موفق و ناموفق

| متغیر  | گروه موفق    |                          | مقدار P |
|--|--------------|--------------------------|---------|
|  | (تعداد= ۱۰۲) | گروه شکست<br>(تعداد= ۴۵) |         |
| جنس مذکر   | ۶۲(۶۰/۸)     | ۴۰(۳۹/۲)                 | ۰/۲۷    |
| زایمان با سزارین   | ۶۵(۶۳/۷)     | ۲۷(۶۰)                   | ۰/۶۶    |
| عوامل خطر مادری، پره اکلامپسی<br>دریافت کورتون توسط مادر | ۳۳(۳۲/۴)     | ۱۱(۲۴/۴)                 | ۰/۴۶    |
| دارد   | ۶۷(۶۵/۷)     | ۳۵(۳۴/۳)                 | ۰/۱۷    |
| ندارد  | ۳۴(۳۳/۳)     | ۱۱(۲۴/۴)                 |         |
| اولین آنالیز گازهای خون شریانی PH                        |              |                          |         |
| PCO <sub>2</sub>   | ۷/۲۸±۰/۰۷    | ۷/۲۷±۰/۰۹                | ۰/۲۵    |
| HCO <sub>3</sub>   | ۴۱/۸۹±۱۰/۴۷  | ۴۶/۶۴±۱۷/۴۱              | ۰/۰۰۱   |
| PO <sub>2</sub>  | ۷/۳±۷/۱۹     | ۲۰/۴۹±۴/۱                | ۰/۲۶    |
| میانگین ± انحراف معیار                                   | ۹/۱۴±۶۴/۵۲   | ۴/۸۱±۱۳/۲                | ۰/۱۴    |
| سن حاملگی (هفته)   | ۳۱±۲/۲       | ۲۸/۷±۲/۹                 | <۰/۰۰۱  |
| وزن تولد (گرم)   | ۱۶۸۸±۴۷۲     | ۱۳۴۲±۵۴۵                 | <۰/۰۰۱  |
| غلظت اکسیژن دمی مورد نیاز                                | ۴۰±۱۱        | ۵۳±۱۹                    | <۰/۰۰۱  |
| نمره آپگار دقیقه اول                                     | ۷/۵±۱/۳      | ۵/۷±۲/۱                  | <۰/۰۰۱  |
| نمره آپگار دقیقه پنجم                                    | ۸/۸±۱        | ۷/۶±۱/۵                  | ۰/۰۰۷   |
| نمره دیسترس تنفسی  | ۷/۱±۱/۳      | ۸/۸±۱                    | <۰/۰۰۱  |
| سن دریافت سورفاکتانت (ساعت)                              | ۵/۲±۵/۴      | ۵/۹±۱۱/۲                 | ۰/۰۴    |
| مدت اکسیژن درمانی (روز)                                  | ۹/۳±۱/۱      | ۱۷/۴±۲/۲                 | ۰/۰۰۱   |
| مدت بستری (روز)  | ۲۰/۲±۱۴/۷    | ۲۳/۶±۱/۸                 | ۰/۲۲    |

بعدی سورفکتانت نیاز داشتند بالاتر بوده است. در مطالعه ای که در تونس بین ۱۰۹ نوزاد نارس با سن حاملگی ۲۷ تا ۳۴ هفته انجام شده بود در ۳۵ نوزاد (۳۲/۱٪) شکست INSURE تعیین شد که با فشار CO<sub>2</sub> شریانی و نسبت فشار اکسیژن شریانی به آلئوئولی و درجات شدیدتر درگیری ریه در عکس سینه ارتباط داشت. همچنین موارد مجرای شریانی باز و مورتالیتیه بیشتری در نوزادانی که شکست روش INSURE داشتند مشاهده شد. محققین انجام مطالعات بعدی را در جهت تعیین اینکه انتخاب تهویه مکانیکی برای درمان نوزادانی که شکست INSURE دارند مناسب تر است یا نه پیشنهاد کرده اند (۲۹). در مطالعه ما نیز مشخص شد که شدت درگیری ریه در عکس سینه در گروه شکست شدیدتر بوده (۶۴٪)، موارد باز بودن مجرای شریانی و مرگ و میر بیشتری در گروه شکست وجود داشت و فشار دی اکسید کربن شریانی در گروه شکست بالاتر بود. در مطالعه ای که توسط اندرسون انجام شده بود، میزان شکست ۴۹٪ گزارش گردید (۳۰). در مطالعه حاضر، گروه شکست سن حاملگی پایین تری داشته موارد شکست ۳۰/۶٪ موارد درمان شده با روش INSURE را تشکیل می داد که با نتایج مطالعات دیگر مطابقت دارد. با توجه به متعدد بودن فاکتورهای دخیل در شکست INSURE، در مطالعه ما تعداد دیگری از فاکتور ها به عنوان فاکتور خطر در شکست INSURE مشخص شدند که عبارتند از: سن حاملگی پایین تر، وزن تولد کمتر، آپگار دقیقه اول و دقیقه ۵ کمتر، میزان غلظت اکسیژن مورد نیاز بیشتر در ساعت اول تولد، نمره شدت دیسترس تنفسی بالاتر و درگیری شدید ریه در عکس سینه. از طرف دیگر نیاز به تکرار سورفکتانت، نیاز به تزریق خون و باز ماندن مجرای شریانی و خونریزی داخل بطنی در نوزادانی که شکست INSURE داشتند نسبت به گروه موفق بیشتر می باشد. از بین ریسک فاکتورهای فوق، آپگار دقیقه اول و شدت درگیری عکس سینه به عنوان مهمترین ریسک فاکتور شناخته شدند. این احتمال وجود دارد که شدیدتر بودن سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان نارس و کم وزن تر و شیوع بالاتر عوارض نارسی در این گروه از نوزادان باعث گردد که موارد بیشتری از شکست درمانی را در این نوزادان مشاهده کنیم. از آنجایی که در این مطالعه همه نوزادان نارس درمان شده با سورفکتانت بررسی شدند پیشنهاد می شود در مطالعات آینده نوزادان نارس با طیف محدودی از سن حاملگی مورد بررسی قرار گیرند و عوامل خطر شکست روش INSURE در آنها شناسایی شود.

### نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که نوزادان نارس با سن حاملگی و وزن تولد پایین تر، که نمره آپگار دقیقه اول و پنجم پایین تری دارند و براساس نیاز به اکسیژن، نمره دیسترس تنفسی و عکس سینه سندرم دیسترس تنفسی شدیدتری دارند، احتمال شکست در تجویز سورفکتانت به روش INSURE بیشتر خواهد بود. از طرف دیگر نیاز به تکرار سورفکتانت، نیاز به تزریق خون و وجود مجرای شریانی باز و خونریزی مغزی در نوزادانی که شکست درمانی به روش INSURE داشتند شایعتر می باشد.

براساس شدت سندرم دیسترس تنفسی در عکس سینه، ۲۰ نوزاد (۱۹/۶٪) در گروه موفق درگیری شدید بوده در صورتی که در گروه شکست در ۲۹ نوزاد (۶۴/۴٪) عکس سینه سندرم دیسترس تنفسی شدیدی را نشان می داد ( $P < 0/001$ ). در ۲۴ نوزاد نیاز به تکرار دوز بعدی سورفکتانت وجود داشت که ۱۷ مورد از گروه شکست (۳۷/۸٪) و ۷ مورد از گروه موفق (۶/۹٪) بودند ( $P < 0/001$ ). در گروه موفق ۵ نوزاد (۴/۹٪) و در گروه شکست ۲۳ مورد ( $P < 0/001$ ) بعد از باز شدن از CPAP مجدداً به حمایت تنفسی با CPAP نیاز پیدا کردند ( $P < 0/001$ ). در گروه موفق ۱۱ مورد (۱۰/۸٪) و در گروه شکست در ۱۶ نوزاد (۳۵/۶٪) براساس سونوگرافی انجام شده خونریزی مغزی وجود داشت ( $P = 0/001$ ). در اکوکاردیوگرافی انجام شده در ۱۳ نوزاد گروه موفق (۱۲/۷٪) و ۱۵ نوزاد گروه شکست (۳۳/۳٪) مجرای شریانی باز بود ( $P = 0/003$ ). در گروه موفق ۲۱ نوزاد (۲۰/۶٪) و در گروه شکست ۲۷ نوزاد (۶۰٪) نیاز به ترانسفوزیون خون داشتند ( $P < 0/001$ ). در نهایت ۱۱ نوزاد (۲۴/۴٪) فوت شدند که همگی از گروه شکست بودند ( $P < 0/001$ ). نتایج مدل رگرسیونی نشان داد که مدت اکسیژن درمانی ( $P = 0/003$ )، نمره دیسترس تنفسی ( $P = 0/001$ ) و سن حاملگی ( $P = 0/004$ ) بعنوان عوامل خطر در شکست روش INSURE بودند.

### بحث

سندرم دیسترس تنفسی عمدتاً در نوزادان نارس رخ می دهد و بروز آن با سن بارداری و وزن هنگام تولد ارتباط معکوس دارد. در مطالعه حاضر ۵۷/۸ درصد نوزادان مذکر بودند. از آنجایی که در این مطالعه فقط نوزادان نارس که تحت درمان با سورفکتانت به روش INSURE بررسی شدند (نه تمام نوزادان نارس متولد شده) بنابراین در مورد فاکتورهای خطر در بروز سندرم دیسترس تنفسی، مطالعه حاضر نتایجی را مشخص نکرده است. در مطالعه ای که در فلورانس ایتالیا انجام شد وزن تولد زیر ۷۵۰ گرم و نسبت فشار اکسیژن شریانی به غلظت اکسیژن دمی کمتر از ۲۱۸ و نسبت فشار اکسیژن شریانی به آلئوئولی کمتر از ۰/۴۴ در اولین آنالیز گازهای خون شریانی به عنوان ریسک فاکتور شکست INSURE در نوزادان نارس با سن حاملگی زیر ۳۰ هفته تعیین گردید. در موارد تکرار INSURE پیش آگهی تنفسی مشابه مواردی بود که یکبار از این روش استفاده شده بود. بر اساس نتیجه گیری این محققین احتمالاً با تکرار INSURE می توان از شکست روش و نیاز به تهویه مکانیکی جلوگیری کرد (۲۸).

در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین میانگین وزن تولد گروه موفق و شکست وجود داشت و گروه شکست وزن تولد کمتری داشتند. در این مطالعه همانند نتایج آنها، غلظت اکسیژن دمی مورد نیاز ساعت اول در گروه شکست بالاتر بوده است و نیاز به غلظت بالای اکسیژن دمی در ساعت اول به عنوان ریسک فاکتور شناخته شد. ولی به جز فشار دی اکسید کربن شریانی، تفاوت معنی داری بین میانگین پارامترهای گازهای خون شریانی ساعت اول بین دو گروه موفق و شکست وجود نداشت. از طرف دیگر در مطالعه ما مشخص شد که میزان شکست در نوزادانی که به دوز

## تقدیر و تشکر

در اینجا محققین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و نیز مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان که در انجام این تحقیق حمایت مالی داشتند سپاسگزاری می نمایند. همچنین از

سرکار خانم پور عاشوری، و خانم نیک زاد که در جمع آوری و ثبت اطلاعات بیماران همکاری صمیمانه داشتند و نیز کلیه عزیزانی که در بخش مراقبت های ویژه نوزادان مرکز آموزشی - درمانی الزهرا فعالیت دارند، کمال تشکر را دارند.

## Referenes

- Burri PH. Fetal and postnatal development of lung. *Annu Rev Physiol* 1984; **46**: 617-628.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Griffin MF, Clark RH. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the united states. Projections from California and New York. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(7): 1154-1160.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**(2): 149.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of Natural Institute of Child Health and Human Development neonatal research network January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; **107**(1): E1. Doi 10. 1542/peds.107.1.e1.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **3**: CD004454.
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; **12**: 55-59.
- Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol* 2001; **28**(3): 655-669.
- Cheng-Hwa C, Ma S. The role of surfactant in respiratory distress syndrome. *The Open Respir Med J* 2012; **6**: 44-53.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. (2007). European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants. 2010 update. *Neonatology* 2010; **97**(4): 402-417.
- Gitterman MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moesinger AC. Early nasal CPAP treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1996; **156**(5): 384-388.
- Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infant preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; **79**(1): 26-30.
- de Winter JP, de Vries M A, Zimmermann LJ. Clinical practice. Noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010; **169**(7): 777-782.
- Biarent D. New Tools in ventilatory support: high frequency ventilation, nitric oxide, tracheal gas insufflation, non-invasive ventilation. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; **18**: 178-181.
- Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 2008; **93**(4): 302-308.
- Te Pas AB, Lopriore E, Engbers MJ, Walther FJ. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* 2007; **2**(2): e192.
- Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD003063. DOI; 10. 1002/14651858.CD003063.pub3.
- Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal continuous positive airway pressure and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009; **98**(9): 1400-1408.
- Suresh GK, Soll RF. Exogenous surfactant therapy in newborn infants. *Ann Acad Med Singapore* 2003; **32**(3): 335-345.
- Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* 2008; **93**(4): 309-315.
- Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database syst Rev* 2012; **11**: CD001456.doi:10.1002/14651858.CD0014560.pub2.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2009; **123**(1): 137-142.
- Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caiglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants < 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004; **113**(6): e560-e563.
- Hutchison AA, Bignall S. Non-Invasive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; **93**(1): F64-F68.
- Koch L, Frommhold D, Beedgen B, Ruef P, Poeschl J. prophylactic administration of surfactant in extremely premature infants. *Cri Care Res Pract* 2010; doi:pl1235894.10.1155/2010/235894.
- Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clin Perinatol* 2008; **35**(1): 273-281.
- Millar D, Kirpalani H. Benefits of non invasive ventilation. *Indian Pediatr* 2004; **41**(10): 1008-1017.
- ACoRN. Acute Care of at-Risk Newborns/ACoRN Neonatal Society:ACoRN Editorial Board updated 2010 version. www.acornprogram.net
- Dani C, Berti E, Barp J. Risk factors for INSURE failure in preterm infants. *Minerva Pediatr* 2010; **62**(3 suppl 1): 19-20.
- Cherif A, Hachani C, Khrouf N. Risk factors of the failure of surfactant treatment by transient intubation during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Am J Peinatol* 2008; **25**(10): 647-652.
- Andersen T, Holm HS, Kamper J. Surfactant treatment of newborn infants receiving continuous positive airway pressure treatment. *Ugeskr Laeger* 2006; **168**: 3723-3727.