

Original Article

The efficacy of intra-tracheal budesonide with surfactant in treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia

Manizheh Mostafa Gharehbaghi^{1*}, Shalaleh Ganji², Majid Mahallaei²

¹Pediatric Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: gharehbaghim@yaho.com

Received: 10 Jul 2019 Accepted: 28 Oct 2019 First Published online: 17 April 2021

Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):48-54

Abstract

Background: Premature birth is an important issue in developed and developing countries. Surfactant replacement therapy of respiratory distress syndrome (RDS) causes a change in the normal pattern of the disease and increases the likelihood of survival of more premature newborns with chronic pulmonary damage. The purpose of this study was to investigate the effects of budesonide and surfactant on the treatment of respiratory distress syndrome and the prevention of bronchopulmonary dysplasia.

Methods: In a randomized clinical trial, 128 preterm infants less than 1250 g or gestational age of 26-30 weeks that were admitted to Al-Zahra Hospital from 2017 to 2018 with RDS and needed surfactant replacement therapy were enrolled. They were randomly allocated into two groups. In one group (group Surfactant), the surfactant was administered intratracheally 2.5 cc/kg and in the second group (group Surfactant + Budesonide), budesonide was administered 0.25 mg/kg in addition to the intratracheal surfactant. The primary outcome was bronchopulmonary dysplasia and the secondary outcome was complications of prematurity.

Results: In this study 128 neonates including 48 (60.9%) boys and 50 (39.1%) girls were studied. The mean gestational ages of studied neonates were 28.32±1.60 weeks. The mean duration of mechanical ventilation, continuous positive airway pressure (CPAP), high flow nasal cannulae (HFNC), and need for supplemental oxygen were significantly shorter in the group that received surfactant and budesonide combination. The required FiO₂ at four hours after surfactant treatment was significantly lower in group Surfactant + Budesonide than the Surfactant group (p = 0.01). In the group Surfactant, 38 neonates (59.4%) and in group S+B, 24 cases (37.5%) developed bronchopulmonary dysplasia (BPD), (p = 0.04). The mortality rate was 15 neonates that 6 cases were in group S+B (p = 0.29).

Conclusion: In our study, using surfactant with budesonide combination in comparison with surfactant alone is associated with less respiratory support and BPD rate. Future studies with a larger number of patients before routine use of surfactant and budesonide combination is recommended.

Keywords: Bronchopulmonary Dysplasia, Budesonide, Premature Infants, Respiratory Distress Syndrome, Surfactant

How to cite this article: Mostafa Gharehbaghi M, Ganji Sh, Mahallaei M. [The efficacy of intra-tracheal budesonide with surfactant in treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia]. Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(1):48-54. Persian.

مقاله پژوهشی

تاثیر بودوزوناید و سورفاکتانت در درمان سندرم دیسترس تنفسی و پیشگیری از دیسپلازی برونکوپولمونی

منیژه مصطفی قره‌باغی^{۱*}، شلاله گنجی^۲، مجید محله‌ای^۳

^۱ مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ نویسنده مسئول؛ ایمیل: gharehbaghim@yaho.com

دریافت: ۱۳۹۸/۴/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۸/۸/۶ انتشار برخط: ۱۴۰۰/۱/۲۸
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۱۴۰۰؛ ۴۳(۱): ۴۸-۵۴

چکیده

زمینه: تولد نوزاد نارس مسئله مهمی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته است. کاربرد تهویه مکانیکی در درمان نوزادان نارس با سندرم دیسترس تنفسی (RDS) شدید، منجر به تغییر الگوی طبیعی بیماری و در نتیجه افزایش احتمال زنده ماندن نوزادان نارس شده است. مطالعات نشان داده است که استفاده از سورفاکتانت در درمان سندرم دیسترس تنفسی میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد ولی بروز دیسپلازی برونکوپولمونی را کاهش نمی‌دهد. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تاثیر بودوزوناید و سورفاکتانت در درمان سندرم دیسترس تنفسی و پیشگیری از دیسپلازی برونکوپولمونی (BPD) است.

روش کار: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، تعداد ۱۲۸ نوزاد نارس با وزن مساوی یا کمتر از ۱۲۵۰ گرم یا سن حاملگی ۲۶ تا ۳۰ هفته که طی سال ۱۳۹۶ لغایت ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهرا متولد و با تشخیص سندرم دیسترس تنفسی بستری شده و نیازمند درمان با سورفاکتانت بودند وارد مطالعه شدند. در یک گروه (سورفاکتانت) سورفاکتانت داخل تراشه (کروسورف) ۲/۵ cc/kg تزریق شده و در گروه دیگر (سورفاکتانت + بودوزوناید) علاوه بر سورفاکتانت (کروسورف)، به میزان ۰/۲۵ mg/kg بودوزوناید همراه با سورفاکتانت داخل تراشه تجویز گردید. پیامد اولیه دیسپلازی برونکوپولمونی و پیامد ثانویه سایر عوارض نارس بود.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر ۱۲۸ نوزاد شامل ۷۸ مورد (۶۰/۹٪) پسر و ۵۰ مورد (۳۹/۱٪) دختر بررسی شدند که سن حاملگی $28/32 \pm 1/6$ هفته داشتند. در نوزادانی که بودوزوناید به همراه سورفاکتانت از لوله تراشه تجویز شده بود مدت نیاز به تهویه مکانیکی، فشار مثبت مداوم راه هوایی (CPAP) و نیاز به دریافت اکسیژن محیطی یا از طریق کاتول بینی بطور معنی‌داری کمتر از نوزادانی بود که فقط سورفاکتانت دریافت کرده بودند. در نوزادان گروه سورفاکتانت + بودوزوناید میزان غلظت اکسیژن دمی مورد نیاز در چهار ساعت بعد از دریافت سورفاکتانت به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه سورفاکتانت بود ($p=0/01$). در گروه سورفاکتانت، ۳۸ نوزاد (۵۹/۴٪) و در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید، ۲۴ نوزاد (۳۷/۵٪) دچار دیسپلازی برونکوپولمونی شدند، ($p=0/04$). تعداد ۱۵ نوزاد مطالعه فوت شدند که ۶ مورد از آنها بودوزوناید به همراه سورفاکتانت دریافت کرده بودند ($p=0/29$).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این مطالعه، استفاده از ترکیب سورفاکتانت با بودوزوناید در مقایسه با سورفاکتانت به تنهایی در درمان نوزادان نارس به طور معنی‌داری منجر به کاهش نیاز به حمایت تنفسی و دیسپلازی برونکوپولمونی شده ولی در کاهش مرگ و میر یا دفعات تجویز سورفاکتانت تاثیر معنی‌داری ندارد. قبل از توصیه به مصرف روتین بودوزوناید به همراه سورفاکتانت، انجام مطالعات دیگری با تعداد بیشتری از بیماران توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: بودوزوناید، سورفاکتانت، نوزادان نارس، سندرم دیسترس تنفسی، دیسپلازی برونکوپولمونی

نحوه استناد به این مقاله: مصطفی قره‌باغی م، گنجی ش، محله‌ای م. تاثیر بودوزوناید و سورفاکتانت در درمان سندرم دیسترس تنفسی و پیشگیری از دیسپلازی برونکوپولمونی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۱۴۰۰؛ ۴۳(۱): ۴۸-۵۴

حق تالیف برای مولفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

تولد نوزاد نارس مساله مهمی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته است. استفاده از تهویه مکانیکی در دهه ۱۹۶۰ برای درمان نوزادان نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی (RDS) شدید، منجر به تغییر الگوی طبیعی بیماری و در نتیجه افزایش احتمال زنده ماندن نوزادان نارس با وزن تولد کمتر شد (۱). با افزایش احتمال زنده ماندن نوزادان خیلی نارس، تعداد بیماران در معرض خطر ابتلا به دیسپلازی برونکوپولمونری (BPD) هم افزایش یافته و میزان بروز دیسپلازی برونکوپولمونری از ۴۶ به ۷۷ درصد رسید. مطالعات نشان داده است که استفاده از سورفاکتانت برای درمان سندرم دیسترس تنفسی میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد ولی بروز دیسپلازی برونکوپولمونر را کاهش نمی‌دهد (۱ و ۲). مطالعات بالینی نشان می‌دهد التهاب ریه و پاسخ‌های میزبانی نقش اصلی در پاتوژنز BPD دارد. این التهاب می‌تواند ناشی از کوریوآمینیوت، عفونت پس از زایمان، لوله‌گذاری نای و اکسیژن درمانی نوزادان باشد (۳-۴، ۱). در نوزادان با BPD احتمال عوارض طولانی مدت، مشکلات تکاملی عصبی و اختلالات تنفسی افزایش یافته و احتمال بستری شدن در سال اول زندگی بیش از دو برابر می‌گردد (۵-۶، ۱). گزارش‌های متعددی از بهبودی سریع در عملکرد ریه بعد از تجویز کورتیکواستروئیدها وجود دارد که موجب جدا شدن آسان‌تر نوزادان از ونتیلاتور می‌شود (۷). ترکیبات ضدالتهابی و کورتیکواستروئیدها می‌توانند سبب تحریک ترشح سورفاکتانت، کاهش برونکواسپاسم، ادم و فیبروز ریه و کاهش پاسخ به سلول‌ها و مدیاتورهای التهابی در ریه آسیب دیده شوند (۸-۹، ۱). بدلیل عوارض سیستمیک این ترکیبات و تاثیر منفی در تکامل نورولوژیک نوزادان نارس، استفاده از این درمان‌ها محدود بوده و بهتر است به جای استفاده از استروئیدهای سیستمیک از ترکیبات استروئیدی استنشاقی در نوزادان استفاده شود (۱، ۱۰). هنگامی که سورفاکتانت به ریه نوزادان مبتلا به RDS تزریق می‌شود، یک جریان مستقیم تولید می‌شود که می‌تواند در انتقال داروهایی مانند بودوزوناید به نقاط مختلف ریه کمک کند. این اثر بر اساس انتقال جرم در امتداد دو سیال به علت گرادیان کششی سطحی است و Marangoni effect نام دارد (۱۱). مطالعات حیوانی مختلفی در این خصوص انجام شده و نتایج حاصل نشان داده است که تجویز داخل نای سورفاکتانت و کورتیکواستروئیدها موجب بهبود عملکرد ریوی می‌شود (۱۲-۱۶). برخی مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از کورتیکواستروئیدها بدون استفاده از سورفاکتانت در این بیماران بی‌فایده است (۱۶). تا یک هفته پس از تزریق داخل نای، بودوزوناید به میزان ۵ الی ۱۰ درصد در ریه باقی می‌ماند و در صورت جذب در کبد به سرعت به ۱۶-آلفا-هیدروکسی پردنیزولون متابولیزه شده که فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی پایین و نیمه عمر پلاسمایی ۴ ساعت دارد (۱۵).

نکات کاربردی

تجویز بودوزوناید در کنار سورفاکتانت به بهبود وضعیت تنفسی نوزادان نارس کمک می‌کند و بدون اضافه شدن عوارض کورتیکواستروئیدها، باعث کاهش نیاز به حمایت تنفسی در این نوزادان می‌شود.

تجویز استروئید داخل نای همزمان با سورفاکتانت برای نوزادان نارس مبتلا به RDS، علاوه بر کاهش عوارض جانبی استروئیدهای سیستمیک می‌تواند تاثیرات مطلوبی در پیشگیری از التهاب و بروز BPD داشته باشد (۱۷). بنابراین هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تاثیر بودوزوناید و سورفاکتانت در درمان سندرم دیسترس تنفسی و پیشگیری از دیسپلازی برونکوپولمونری است.

روش کار

دریک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، نوزادان نارس متولد شده طی سال ۱۳۹۶ لغایت ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهرا تبریز (که یک بیمارستان دانشگاهی سطح ۳ و مرکز ارجاعی است) که با تشخیص سندرم دیسترس تنفسی بستری شده و اندیکاسیون تزریق سورفاکتانت داشتند مطالعه شدند. به عنوان پیش فرض و با در نظر گرفتن ۴۲ درصد احتمال برونکوپولمونری دیسپلازی یا مرگ و میر در گروه سورفاکتانت به همراه بودوزوناید و ۶۶ درصد در گروه سورفاکتانت (۱۵)، و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵ درصد و در نظر گرفتن آلفای ۰/۰۵، توان آزمون ۸۰ درصد، حجم نمونه در این مطالعه برای هر گروه ۶۴ نفر محاسبه گردید. شرایط ورود به این مطالعه شامل نوزادان نارس با وزن مساوی یا کمتر از ۱۲۵۰ گرم و سن حاملگی ۲۶ تا ۳۰ هفته که به علت ابتلا به سندرم دیسترس تنفسی نوزادان نیازمند دریافت سورفاکتانت بودند. اندیکاسیون تجویز سورفاکتانت داخل نای شامل تداوم دیسترس تنفسی یا گرانتینگ با استفاده از فشار مثبت مداوم راه هوایی (NCPAP) با فشار ۵-۶ سانتی‌متر آب در دو ساعت اول تولد همراه با نیاز به غلظت اکسیژن دمی (Fio2) بالای ۴۰ درصد در نوزادان با سن حاملگی بالای ۲۶ هفته و غلظت اکسیژن دمی (Fio2) بالای ۳۰ درصد در نوزادان نارس با سن حاملگی کمتر مساوی ۲۶ هفته در نظر گرفته شد که با تشخیص اساتید یا دستیار فوق تخصص نوزادان یا متخصص کودکان مقیم دوره دیده انجام می‌شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل نمره آپگار دقیقه پنجم کمتر از ۴، شواهد بیماری‌های قلبی مادرزادی به جز نقص دیواره دهلیزی (ASD) و باز بودن مجرای شریانی (PDA)، شواهد انتروکولیت نکروزان قبل از تجویز سورفاکتانت، وجود آنومالی مادرزادی مازور، اختلالات کروموزومی، نارسایی قلبی نیازمند درمان، شوک، آنژی مری و فتق دیافراگماتیک بود. از بین نوزادانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، پس از اخذ رضایت

تاکی‌کاردی، سوپل قلبی، نبض باند و تایید با اکوکاردیوگرافی) تشخیص داده شده و ثبت گردید. داده‌های بدست آمده از مطالعه با روش‌های آماری توصیفی و آزمون مقایسه میانگین برای گروه‌های مستقل (Independent samples T test) برای متغیرهای کمی و یا آزمون مجذور کای (Chi square) برای متغیرهای کیفی و در صورت نیاز از آزمون دقیق فیشر و با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ بررسی و تجزیه و تحلیل آماری شد. در این مطالعه مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر، ۱۲۸ نوزاد بررسی شدند که ۷۸ مورد (۶۰/۹٪) پسر و ۵۰ مورد (۳۹/۱ درصد) دختر، ۱۰۵ مورد (۸۲٪) حاصل زایمان با سزارین و بقیه حاصل زایمان طبیعی بودند. سن حاملگی آنها $1/60 \pm 28/32$ هفته با میانه ۲۸ هفته بود. کمترین سن بارداری ۲۵ هفته و بیشترین ۳۰ هفته بود. وزن هنگام تولد نوزادان 180 ± 1072 گرم با میانه ۱۰۹۷ گرم بود. کمترین وزن ۵۵۰ گرم و بیشترین ۱۴۰۰ گرم بود. در ۱۰۴ نوزاد (۸۱/۳٪) کورتیکواستروئید قبل از تولد به مادر تجویز شده بود. مشخصات نوزادان در دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. نوزادان دو گروه از نظر نیاز به حمایت تنفسی و مدتی که هر کدام از روش‌های حمایت تنفسی دریافت کردند ارزیابی و مقایسه شدند که در جدول ۲ نشان داده شده است. میزان نیاز به اکسیژن در زمان‌های متفاوتی از دریافت سورفاکتانت ارزیابی شد که در جدول ۳ آورده شده است. تعداد دوزهای سورفاکتانت استفاده شده در گروه سورفاکتانت، $1/43 \pm 0/61$ و در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید، $1/17 \pm 0/41$ دوز بود ($p=0/01$). در گروه سورفاکتانت ۱۷ مورد (۲۶/۶٪) در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید ۱۳ نوزاد (۲۰/۳٪) مجرای شریانی باز داشتند، که در گروه سورفاکتانت ۱۳ مورد (۲۰/۳٪) و در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید ۱۰ مورد (۱۵/۶٪) به درمان با آنتاگونیست‌های پروستاگلاندین نیاز داشتند ($p=0/32$). در گروه سورفاکتانت، ۳۸ نوزاد (۵۹/۴٪) و در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید، ۲۴ نوزاد (۳۷/۵٪) دچار دیسپلازی برونکوپولمونی شدند ($p=0/04$). خونریزی ریوی در ۸ نوزاد وجود داشت که ۳ مورد از آنها در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید بودند ($p=0/35$). سندرم‌های نشت هوا (پنوموتوراکس یا پنومومدیاستن) در ۴ نوزاد وجود داشت که ۳ مورد در گروه سورفاکتانت بود ($p=0/31$). سپتی‌سمی در ۲۱ نوزاد (۳۲/۸٪) از گروه سورفاکتانت + بودوزوناید و ۲۵ نوزاد (۳۹/۱٪) از نوزادان گروه سورفاکتانت مشاهده شد، ($p=0/29$). در گروه سورفاکتانت، ۹ مورد (۱۴/۱٪) و در گروه سورفاکتانت + بودوزوناید، ۶ مورد (۹/۴٪) فوت شدند ($p=0/29$).

از والدین، ۱۲۸ نوزاد به صورت تصادفی بر اساس اعداد تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. در گروه اول (سورفاکتانت) که شامل ۶۴ نوزاد بود، سورفاکتانت داخل نای (کورسورف، شرکت دارویی کیسی، ایتالیا) با دوز $2/5 \text{ cc/kg}$ تجویز شد. در گروه دوم (سورفاکتانت + بودوزوناید) بودوزوناید (سوسپانسیون نبولایزر، آسترانکا، سوئد) به میزان $0/25 \text{ mg/kg}$ همراه با سورفاکتانت داخل نای تزریق شد که شامل ۶۴ نوزاد بود. در این مرکز، دستور العمل تجویز سورفاکتانت به طریق اینشور (INSURE) است یعنی ابتدا بیمار لوله‌گذاری شده و پس از تزریق دارو به داخل نای، نوزاد اکستوبه شده و تحت فشار مثبت مداوم راه هوایی از راه بینی (N-CPAP) قرار می‌گیرد. در صورتی که دیسترس تنفسی شدید بوده یا علی‌رغم تهویه مناسب و افزایش فشار مثبت مداوم راه هوایی، میزان اشباع اکسیژن شریانی (SPO2) افت داشته باشد (کمتر از ۸۵٪) بیمار ایستوبه باقی مانده و تحت تهویه مکانیکی قرار می‌گیرد. در نوزادانی که تا ۱۲ ساعت از دریافت سورفاکتانت، دیسترس تنفسی، گراتینگ یا نیاز به اکسیژن با غلظت بالا ادامه پیدا می‌کرد دوز دوم سورفاکتانت (کروسورف $1/25 \text{ cc/kg}$) تجویز گردید. بودوزوناید به صورت تک‌دوز به سورفاکتانت اضافه می‌شد و در صورت نیاز به دوزهای بعدی سورفاکتانت، این دارو به تنهایی داخل نای تزریق شد. در این مطالعه پیامد اولیه، مرگ و میر و دیسپلازی برونکوپولمونی و پیامد ثانویه، سایر عوارض نارسی بود. تمامی نوزادان هر روز توسط اساتید یا دستیاران فوق تخصصی نوزادان که از گروه‌بندی نوزادان اطلاعی نداشتند ویزیت و از نظر میزان نیاز به غلظت اکسیژن دمی (Fio2)، وجود دیسترس تنفسی، علائم بالینی باز بودن مجرای شریانی (PDA)، دیستانسیون شکم، علائم سپتی‌سمی و سایر عوارض نارسی معاینه شده و تا ترخیص یا حداقل تا ۲۸ روز از تولد (هر کدام که بیشتر باشد) از نظر نیاز به اکسیژن پیگیری شدند. همه نوزادان در طول بستری از نظر نیاز به تکرار سورفاکتانت، نیاز به تهویه مکانیکی، غلظت اکسیژن دمی مورد نیاز، وضعیت گازهای خونی شریانی، مدت بستری، نیاز به اکسیژن در ۲۸ روزگی، مدت نیاز به اکسیژن و عوارض نارسی کنترل شدند. کلیه اطلاعات بیماران توسط یک پرستار که از گروه بندی نوزادان و نوع درمان اولیه RDS اطلاعی نداشت در چک لیست مخصوص مطالعه ثبت شد. خونریزی ریوی (براساس ترشحات خونی روشن از لوله نای که به ترومای ناشی از ساکشن مرتبط نباشد)، خونریزی داخل بطنی (اثبات شده توسط سونوگرافی مغز توسط رادیولوژیست مجرب)، سپتی‌سمی اثبات شده (با کشت خون یا کشت سایر مایعات بدن، از جمله مایع مغزی نخاعی یا ادرار، که باید استریل باشد)، بیماری مزمن ریه (نیاز به اکسیژن یا حمایت تنفسی برای بیش از ۲۸ روز از تولد)، سندرم نشت هوا شامل پنوموتوراکس (براساس افزایش نیاز به اکسیژن و عکس ساده سینه)، باز بودن مجرای شریانی (براساس

جدول ۱: مشخصات بیماران مطالعه در هر گروه

مشخصات	گروه سورفاکتانت	گروه سورفاکتانت+بودزوناید	p value
سن حاملگی، هفته	28/45 ± 1/50	28/20 ± 1/70	0/38
وزن تولد، گرم	1089 ± 168	1055 ± 192	0/27
نوع زایمان	8/53 (82)	52(81)	1
سزارین، تعداد (%)	7/82 ± 0/21	7/67 ± 0/21	0/60
نمره اپگار دقیقه ۵	55(85)	49 (76)	0/12
دریافت کورتیکواستروئید قبل از تولد تعداد (%)			

جدول ۲: تعداد روزهای نیاز به حمایت تنفسی در گروه‌های مورد مطالعه

مدت حمایت تنفسی	گروه سورفاکتانت+بودزوناید	گروه سورفاکتانت	کمترین	بیشترین	p value
تهویه مکانیکی، روز	0/85 ± 1/38	2/82 ± 5/50	0	35	0/006
فشار مثبت مداوم راه هوایی، روز	4/04 ± 3/55	5/21 ± 3/03	0	21	0/04
کانول بینی، روز	4/10 ± 4/20	7/81 ± 7/51	0	30	0/001
دریافت اکسیژن، روز	23/36 ± 18/10	29/70 ± 19/29	0	30	0/04

جدول ۳: غلظت اکسیژن مورد نیاز و فراوانی عوارض در دو گروه

غظت اکسیژن	گروه سورفاکتانت+بودزوناید	گروه سورفاکتانت	p value
غلظت اکسیژن دمی قبل از درمان	53/28 ± 22/83	52/34 ± 21/13	0/80
یک ساعت بعد از درمان	35/60 ± 14/06	37/84 ± 14/46	0/33
چهار ساعت بعد از درمان	26/82 ± 7/56	30/57 ± 8/97	0/01

بحث

در مطالعه حاضر مدت زمان کلی دریافت اکسیژن و سایر حمایت‌های تنفسی، در نوزادانی که به همراه سورفاکتانت بودزوناید دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری کمتر از نوزادانی بود که سورفاکتانت را به تنهایی دریافت کرده بودند. همسو با مطالعه ما، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط کیو و همکاران انجام شد مشاهده گردید که در گروه دریافت کننده بودزوناید به همراه سورفاکتانت در مقایسه با گروه دریافت کننده سورفاکتانت به تنهایی، میزان نیاز به اکسیژن در طول ۲۸ روز اول و همچنین مدت دریافت اکسیژن به طور معنی‌داری کمتر است (۱۸). در مطالعه پان و همکاران در سال ۲۰۱۷ روی ۳۰ نوزاد کم وزن زیر ۳۲ هفته مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی، شاخص گازهای خون شریانی، مدت تهویه مکانیکی، طول مدت وابستگی به اکسیژن و بروز BPD و مرگ و میر در سن حاملگی ۳۶ هفته اصلاح شده در دو گروه درمانی مقایسه شد. میزان بروز BPD، مدت زمان تهویه مکانیکی و وابستگی به اکسیژن در گروه سورفاکتانت بعلاوه بودزوناید نسبت به گروه سورفاکتانت تنها، کاهش معنی‌داری داشت (۱). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط یه و همکاران روی ۱۱۶ نوزاد با وزن زیر ۱۵۰۰ گرم انجام شد، در گروه مداخله (سورفاکتانت به همراه بودزوناید) به طور معنی‌داری میزان

عوارض و مرگ و میر کمتر از گروه کنترل (سورفاکتانت) گزارش شد (۱۵). در مطالعه حاضر، دفعات نیاز به تکرار دوز سورفاکتانت، میزان مرگ و میر، سندرم نشت هوا، سپتی‌سمی، خونریزی ریوی، باز بودن مجرای شریانی در بیماران درمان شده با سورفاکتانت به همراه بودزوناید کمتر از گروه سورفاکتانت بود. در موارد تجویز داخل نای بودزوناید، این ماده توسط سلول‌های ریه متابولیزه نمی‌شود، بلکه با اسیدهای چرب کونژوگه شده و تولید استر می‌کند. این فرآیند کونژگاسیون کاملاً برگشت‌پذیر بوده و می‌تواند در داخل سلول دوباره به بودزوناید خالص تبدیل شده و عملکرد خود را انجام دهد (۱۹). یانگ در سال ۲۰۱۲ تعداد ۱۲ نوزاد تازه متولد شده و مبتلا به RDS را صورت تصادفی در ۲ گروه قرار داد (نوزادان تحت مطالعه مقدار 100 mg/kg از سورفاکتانت همراه با 0.25 mg/kg بودزوناید و نوزادان گروه کنترل فقط 0.25 mg/kg از سورفاکتانت دریافت کردند). ۲۴ ساعت بعد نمونه خون از نوزادان اخذ شد و مشاهده گردید سطح اکسیژن خون به شکل معناداری در گروه درمان نسبت به گروه کنترل بهتر بود. سایتوکین‌های ایترلوکین ۱ بتا و فاکتور نکروز توموری (TNF) کاهش معنی‌داری داشت. درجات آسیب ریوی در گروه درمان نسبت به کنترل کمتر بود. به نظر می‌رسد ترکیب سورفاکتانت با بودزوناید موجب افزایش تماس سورفاکتانت شده و اثرات سینرژیک ضدالتهابی و بهبود وضعیت ریه در ۲۴ ساعت بعد از

در انجام این تحقیق ما را یاری کردند و نیز از سرکار خانم‌ها مرضیه سامی، زکيه سلیمی و حکیمه نامدار که در جمع‌آوری اطلاعات بیماران همکاری داشتند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی با کد IR.TBZMED.REC.1397.041 تایید شده در مرکز ثبت کارآزمایی ایران با شماره IRCT20100512003915N20 ثبت گردیده است.

منابع مالی

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات سلامت کودکان انجام شده است.

منافع متقابل

مولفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مولفان

م م ق، ش گ طراحی، اجرا و تحلیل داده‌ها را عهده داشتند. م م در اجرای پروژه و نگارش مقاله همکاری داشته است. همه همکاران نسخه نهایی مقاله را خوانده و تایید کرده‌اند.

درمان دارد (۱۷). در مطالعه ما، به‌طور معنی‌داری میزان BPD در نوزادان که دریافت همزمان سورفاکتانت بودزوناید داشتند کمتر بود. همسو با مطالعه ما، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ توسط ناکامورا و همکاران در زمینه بررسی استفاده زودهنگام استروئیدها به صورت استنشاقی در نوزادان نارس انجام شد، مشاهده شد که استفاده از استروئیدهای استنشاقی می‌تواند منجر به کاهش شدت BPD در مقایسه با گروه کنترل شود (۲۰). با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، استفاده از ترکیب سورفاکتانت با بودزوناید در مقایسه با سورفاکتانت به تنهایی در درمان نوزادان نارس با وزن هنگام تولد پایین و مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی به طور معنی‌داری منجر به کاهش نیاز به حمایت تنفسی و دیسپلازی برونکوپولمونر شده ولی در کاهش مرگ و میر یا دفعات تجویز سورفاکتانت تاثیری نداشت.

نتیجه‌گیری

کاربرد بودزوناید به همراه سورفاکتانت داخل نای، می‌تواند در کاهش نیاز به تهویه مکانیکی و سایر روش‌های حمایت تنفسی یا ایجاد دیسپلازی برونکوپولمونری موثر باشد. قبل از توصیه به مصرف روتین بودزوناید به همراه سورفاکتانت، انجام مطالعات دیگری با تعداد بیشتری از بیماران توصیه می‌شود.

قدردانی

مقاله حاضر، حاصل پایان‌نامه دوره دستیاری فوق تخصصی به شماره ۵۹۲۷۶ است. از زحمات پرسنل بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان الزهرا و خانواده محترم نوزادان بررسی شده که

References

- Pan J, Chen MW, Ni WQ, Fang T, Zhang H, Chen Y, et al. [Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Feb;19(2):137-41. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.002. PMID: 28202108; PMCID: PMC7389465.
- McCarthy TP. Rapid response to budesonide (Pulmicort) inhaled via the Nebuhaler in asthmatic children. *Br J Clin Pract*. 1990 May;44(5):180-2. PMID: 2390441.
- Inwald DP, Trivedi K, Murch SH, Costeloe K. The effect of early inhaled budesonide on pulmonary inflammation in infants with respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 1999 Oct;158(10):815-6. doi: 10.1007/s004310051212. PMID: 10486083.
- Gao W, Ju YN. Budesonide Attenuates Ventilator-induced Lung Injury in a Rat Model of Inflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Arch Med Res*. 2016 May;47(4):275-84. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.07.012. PMID: 27664487.
- Smedsaas-Löfvenberg A, Nilsson K, Moa G, Axelsson I. Nebulization of drugs in a nasal CPAP system. *Acta Paediatr*. 1999 Jan;88(1):89-92. doi: 10.1080/08035259950170673. PMID: 10090555.
- Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al; NEUROSIS Trial Group. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1497-506. doi: 10.1056/NEJMoa1501917. PMID: 26465983.
- Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2017 Jan-Mar;11(1):9-14. doi: 10.4103/1658-354X.197369. PMID: 28217046; PMCID: PMC5292862.

8. Basu S, Kumar A, Bhatia BD, Satya K, Singh TB. Role of steroids on the clinical course and outcome of meconium aspiration syndrome-a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2007 Oct;53(5):331-7. doi: 10.1093/tropej/fmm035. Epub 2007 May 29. PMID: 17535827.
9. Festic E, Carr GE, Cartin-Ceba R, Hinds RF, Banner-Goodspeed V, Bansal V, et al. Randomized Clinical Trial of a Combination of an Inhaled Corticosteroid and Beta Agonist in Patients at Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):798-805. doi: 10.1097/CCM.0000000000002284. PMID: 28240689; PMCID: PMC5392150.
10. Santos AR, Heidemann SM, Walters HL 3rd, Delius RE. Effect of inhaled corticosteroid on pulmonary injury and inflammatory mediator production after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007 Sep;8(5):465-9. doi: 10.1097/01.PCC.000282169.11809.80. PMID: 17693905.
11. Bickel T. Spreading dynamics of reactive surfactants driven by Marangoni convection. *Soft Matter*. 2019 May 8;15(18):3644-8. doi: 10.1039/c8sm02641f. PMID: 31041943.
12. Fajardo C, Levin D, Garcia M, Abrams D, Adamson I. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid delivery to the lungs of ventilated rabbits. *Pediatr Res*. 1998 Apr;43(4 Pt 1):542-7. doi: 10.1203/00006450-199804000-00018. PMID: 9545012.
13. Chen CM, Fang CL, Chang CH. Surfactant and corticosteroid effects on lung function in a rat model of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2001 Nov;29(11):2169-75. doi: 10.1097/00003246-200111000-00020. PMID: 11700416.
14. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1310-8. doi: 10.1542/peds.2007-1973. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18426851.
15. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):86-95. doi: 10.1164/rccm.201505-0861OC. PMID: 26351971.
16. Yang CF, Lin CH, Chiou SY, Yang YC, Tsao PC, Lee YS, et al. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(2):151-9. doi: 10.1002/ppul.22564
17. Yang CF, Jeng MJ, Soong WJ, Lee YS, Tsao PC, Tang RB. Acute pathophysiological effects of intratracheal instillation of budesonide and exogenous surfactant in a neonatal surfactant-depleted piglet model. *Pediatrics & Neonatology*. 2010 Aug 1;51(4):219-26. doi: 10.1016/s1875-9572(10)60042-3
18. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):537-41. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.049. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138301.
19. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlbäck M, Tunek A, Brattsand R. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos*. 1998 Jul;26(7):623-30. PMID: 9660844.
20. Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, Hirano S, Aotani H, Kusuda S, et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Nov;101(6):F552-F6. doi: 10.1136/archdischild-2015-309943. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27059072.