

مروری بر سندرم دیسترس تنفسی نوزادان (RDS)

(گذشته، حال و آینده)

دکتر سید حسین فخرایی*

* دانشیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

خلاصه

سندرم دیسترس تنفسی که در گذشته بیماری پرده هیالن (HMD) نامیده می‌شد از علل مهم مرگ و میر نوزادان نارس می‌باشد. در این مقاله علاوه بر مروری بر تاریخچه بیماری، پاتوفیزیولوژی، تظاهرات بالینی، بررسیهای آزمایشگاهی، یافته‌های رادیولوژیک و تشخیص افتراقی این بیماری شرح داده شده است. همچنین پیشرفتهایی که در دهه‌های اخیر در درمان این بیماری با استفاده از روشهای نوین تهویه مکانیکی و نیز مصرف سورفاکتانت بعمل آمده است، ذکر گردیده است. راههای پیشگیری از بیماری و نیز نگرشهای آینده در درمان این بیماری مورد بحث قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: سندرم دیسترس تنفسی، نوزادان، سورفاکتانت

مقدمه

در سال ۱۹۵۹ برای اولین بار Avery و Mead سندرم دیسترس تنفسی را عامل اصلی مرگ و میر نوزادان معرفی نمودند (۱). در حال حاضر نیز RDS عامل عمده مرگ و میر در یکماه اول زندگی بوده و حدود ۳۰٪ کل مرگ نوزادان را این سندرم و یا عوارض ناشی از آن تشکیل می‌دهد.

RDS در نوزادانی که کمبود تولید و ترشح سورفاکتانت در ریه‌ها دارند ایجاد می‌شود. سورفاکتانت سبب جلوگیری از بسته شدن راههای هوایی تحتانی بعد از ورود نوزاد به زندگی خارج رحمی می‌گردد. تظاهرات بالینی RDS، عکس‌العمل نوزاد در مواجهه با کاهش فعالیت ریه‌ها است (۳). در دهه‌های اخیر تحقیقات بیشماری در رابطه با روشهای نوین درمانی در نوزادان مبتلا به RDS به عمل آمده است که از آن جمله می‌توان از پروتکل‌های مربوط به تجویز استروئید به مادر در جهت تسریع بلوغ ریه جنین، تجویز سورفاکتانت به نوزادان نارس مبتلا به RDS و نیز روشهای نوین تهویه مکانیکی نام برد.

کاهش مرگ و میر این نوزادان، همراه با عوارض مزمن از جمله بیماری مزمن ریه و رتینوپاتی نوزادان نارس می‌باشد.

اپیدمیولوژی

RDS از شایعترین مشکلات تنفسی نوزادان است و شیوع آن در سطح جهان حدود یک درصد کل زایمانها را شامل می‌شود (۴). بر طبق آمارهای آمریکا سالانه حدود ۶۰۰۰۰ تا ۸۰۰۰۰ نوزاد با RDS متولد می‌شوند که حدود ۶۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ از آنها می‌میرند (۵). از نوزادان مبتلا به RDS که زنده می‌مانند، حدود ۲۰ درصد آنها مبتلا به بیماری مزمن ریه موسوم به -سیپلازی برونکوپولمونر می‌گردند. ارتباط معکوس بین سن حاملگی، وزن تولد و خطر ابتلا به RDS وجود دارد (۵) (جدول ۱).

جدول ۱: ارتباط شیوع RDS با سن حاملگی و وزن تولد

سن حاملگی یا وزن تولد	احتمال سندرم دیسترس تنفسی
پایین تر از ۳۰ هفته	۷۵٪
بین ۳۰ تا ۳۱ هفته	۲۰-۳۰٪
بیش از ۳۴ هفته	احتمال خیلی کم است
وزن پایین تر از ۱۵۰۰ گرم	۶۵٪
وزن پایین تر از ۲۵۰۰ گرم	۱۰-۱۵٪

DPPC ماده اصلی فعال سورفاکتانت است که سبب کاهش کشش سطحی آلوئولها می‌شود. فسفاتیدیل گلیسرل (PG) دومین چربی موجود در سورفاکتانت است که حدود ۷ تا ۱۰ درصد سورفاکتانت را تشکیل می‌دهد. سومین چربی مهم، فسفاتیدیل اینوزیتول (PI) است.

DPPC سبب انتشار ترکیبات سورفاکتانت در سطح وسیع شده و PG سبب ثبات سورفاکتانت می‌گردد (۱۴).

پروتئینهای سورفاکتانت شامل چهار پروتئین SPA, SPB, SPD, SPC می‌باشند که حدود ۲ تا ۵ درصد وزن سورفاکتانت را تشکیل می‌دهند. پروتئینهای سورفاکتانت باعث چرخش دوباره ترکیبات سورفاکتانت شده و سبب بهبود خاصیت آن می‌گردند (۱۴).

عواملی که سورفاکتانت را کنترل می‌کنند

عواملی که سبب افزایش ترشح سورفاکتانت می‌شوند شامل آگونیستهای بتا آدرنرژیک و فعال‌کننده‌های پروتئین کیناز C لوکوترینها و آگونیستهای پیورینرژیکها می‌باشد (۱). گلوکوکورتیکوئیدها سبب افزایش سنتز آپوپروتئین و فسفولیپیدهای سورفاکتانت می‌شوند و بدین علت برای تسریع بلوغ ریه جنین در حاملگی‌های پرخطر بکار می‌روند. هورمون‌های تیروئید سبب تسریع سنتز فسفولیپیدها می‌شوند ولی تاثیری در تولید آپوپروتئین‌ها ندارند. انسولین، هیپرگلیسمی، کتوز و اندروژنها اثر منفی در سنتز آپوپروتئین و فسفولیپیدها دارند.

اثر منفی انسولین و هیپرگلیسمی توجیه‌کننده شیوع زیاد RDS در نوزادان متولد شده از مادران دیابتی است.

ارتباط سورفاکتانت و RDS

کمبود سورفاکتانت در آلوئولها در ریه نوزادان نارس علت اصلی این بیماری است. مقدار ناکافی سورفاکتانت سبب کلاپس پیشرونده ریه‌ها با هر تنفس متوالی می‌شود.

با وجود اینکه نارسی، علت اصلی کمبود سورفاکتانت در این بیماران است ولی عدم موازنه اسید و باز، عدم کفایت تنظیم درجه حرارت و نیز پرفیوژن ضعیف ریه در کاهش میزان سورفاکتانت و عدم کارآرایی آن دخالت دارند.

بدون در نظر گرفتن علت، کمبود سورفاکتانت خود باعث کاهش اتساع آلوئولها، صدمه به برونشیولها و غیرفعال کردن سورفاکتانتی می‌شود که در آلوئولها وجود دارد. علاوه بر

شیوع RDS یا عوامل متعدد دیگر نیز ارتباط دارد (۷ و ۸) (جدول ۲).

جدول ۲: ارتباط شیوع RDS با عوامل متعدد

شیوع افزایش می‌یابد	شیوع کاهش می‌یابد
جنس مذکر	جنس مونث
نژاد سفید	نژاد سیاه
سابقه خانوادگی	توکسمی مادر
دیابت مادر (کلاس C, B, A)	دیابت مادر (کلاس R, F, D)
عمل سزارین قبل از شروع درد زایمان	مصرف دارو بوسیله مادر
خونریزی‌های سه ماهه سوم حاملگی	مصرف کورتیکواستروئید بوسیله مادر
قل دوم از حاملگی دوقلویی	جدا شدن مزمن جفت
هیدروپس	پاره شدن طولانی پرده‌های آمیوتیک
آسفیکی	تأخیر رشد داخل رحمی

نقش سورفاکتانت در RDS

در سال ۱۹۵۹ برای اولین بار Avery و Mead ادعا کردند که RDS در نوزادان بعلت کمبود ماده‌ای در ریه بنام سورفاکتانت می‌باشد. در دهه‌های بعد، تولید سورفاکتانت‌های مصنوعی، نیمه مصنوعی و طبیعی انقلابی در درمان بیماران مبتلا به RDS پدید آورد.

از آغاز دهه ۱۹۹۰ که سورفاکتانت وارد بازار شد و در درمان بیماران مبتلا به RDS بکار رفت میزان مرگ و میر این نوزادان بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت (۱۲ و ۱۳).

سورفاکتانت چیست؟

سورفاکتانت یک ماده بیولوژیک است که بوسیله سلولهای ترشحی تیپ دو در ریه ساخته می‌شود. قسمت‌های مختلف سورفاکتانت در اندوپلاسمیک رتیکولوم سلولهای تیپ دو ساخته شده و سپس از طریق سیستم گلژی به اندامهای لاملار منتقل می‌شود. سورفاکتانت داخل سلولی در اندامهای لاملار ذخیره می‌شود. بعد از آزاد شدن سورفاکتانت از سلولها این ماده تجمع یافته و ایجاد میلین لوله‌ای می‌کند. این مجموعه یک لایه‌ای که در سطح آلوئولها تشکیل می‌شود سبب کاهش کشش سطحی آلوئولها می‌گردد (۸).

سورفاکتانت انسانی از ۸۵ تا ۹۰ درصد چربی و ۱۰ تا ۱۵ درصد پروتئین تشکیل شده است. فسفولیپید اصلی سورفاکتانت فسفاتیدیل کولین (PC) است که حدود ۷۰ تا ۷۵ درصد آن را Dipalmitoy Phosphatidyl Choline (DPPC) تشکیل می‌دهد.

تهویه آلوئولی علیرغم افزایش جبرانی تهویه دقیقه‌ای کاهش می‌یابد. بیشتر تهویه موثر در قسمت ناچیزی از سطح ریه انجام می‌شود که باعث کاهش حجم باقی‌مانده عملی (FRC) در این نوزادان می‌گردد (۲۶ و ۲۸).

در بیشتر نوزادان مبتلا به RDS، قسمت اعظم ریه، پرفیوژن مناسب ولی تهویه ضعیف دارد که این امر باعث هیپوکسی موضعی شده و سبب تنگی عکس‌العملی عروق در این نواحی می‌گردد.

پاتولوژی

ریه‌های مبتلا معمولاً "شبهت به نسج کبد داشته، جامد و بدون هوا بوده و برنگ صورتی پررنگ می‌باشند (۲۶ و ۲۸). خیز و پرخونی در معاینه ماکروسکوپی ریه‌ها مشخص است. عدم جایگزینی مایع با هوا بعد از تخلیه مایع از ریه‌ها پس از تولد باعث کمبود سورفاکتانت، سبب کلاپس آلوئولی می‌گردد (۲۶ و ۲۸).

در معاینه میکروسکوپی، آتلکتازی منتشر، برونشلولهای انتهایی متسع و آلوئولهای پوشیده شده از پرده هیالن دیده می‌شود (۲۶ و ۲۸).

یافته‌های بالینی

نوزادان مبتلا به RDS ممکن است مجموعه‌ای از چند علامت بالینی شامل ناله کردن (گرانینگ)، پرش پرده‌های بینی، تاکی پنه، کاهش فشار خون، رتراکسیون بین دنده‌ای، رال در ریه‌ها، کاهش صداهای تنفسی، خیز محیطی، سیانوز مرکزی و کاهش دفع ادرار در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بعد از تولد را داشته باشند. گرانینگ این نوزادان در نتیجه کوشش زیاد دمی و سپس بازدمی است که گلوت نیمه بسته در مقابل آن مقاومت می‌کند.

به موازات پیشرفت بیماری و بدتر شدن وضعیت بالینی، بعلت افزایش کار تنفسی و خستگی ناشی از آن، گرانینگ کمتر می‌شود. تنفس‌های نامنظم و حملات آپنه معمولاً " نشان دهنده خستگی تنفسی بوده و مداخله سریع با تهویه مکانیکی را ضروری می‌نماید (۲۶ و ۲۸).

نوزادانی که RDS بدون عارضه دارند معمولاً " بهبودی را در ۳ تا ۵ روز به صورت افزایش دفع ادرار و کاهش خیز محیطی و کاهش نیاز به اکسیژن و کمک تنفسی نشان می‌دهند.

عمل اصلی سورفاکتانت که باعث کاهش کشش سطحی ریه می‌شود، این ماده از نشت مواد از عروق بدرون فضاهای آلوئولی جلوگیری کرده و سبب پیشگیری از خیز ریه می‌شود و نیز باعث محافظت ریه‌ها در برابر عوامل عفونت‌زا می‌گردد. با تحقیقات بعمل آمده در روی مدل‌های حیوانی، تخمین زده می‌شود که ریه نوزادان سالم در حدود ۷۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن PC اشباع شده دارد. بسیاری از نوزادان نارس در موقع تولد سورفاکتانت کافی در پوشش آلوئولها دارند ولی قادر به ترشح سورفاکتانت از سلولهای تیپ دو که فاقد اجسام لاملار (Lamellar) می‌باشند، نیستند.

در زمان تولد بعلت استرس ناشی از تولد، ترشح گلوکوکورتیکوئیدها و بتاآدرنرژیکها افزایش می‌یابد. گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش تولید و بتاآدرنرژیکها سبب افزایش ترشح سورفاکتانت می‌شوند. این تغییرات هورمونی سبب تسریع تطابق ریه‌ها با شرایط خارج رحمی و تکثیر واحدهای تنفسی با عروق کافی و دیواره نازک می‌شود که قادر به مبادله گازی مناسب خواهند بود.

پاتوفیزیولوژی

کمپلیانس ریه در این نوزادان به مقدار قابل توجهی کاهش می‌یابد که این امر باعث افزایش کشش سطحی آلوئولها می‌گردد و در نتیجه فشار دمی زیادی برای باز کردن برونشلولها و آلوئولها مورد نیاز است.

کاهش کمپلیانس ریه‌ها توجه‌کننده افزایش کار تنفس، کاهش حجم ریه‌ها، عدم تثبیت مناسب آلوئولی و وجود شنتهای راست به چپ داخل ریه می‌باشد.

هیپوکسی موضعی در قسمتهایی از ریه که کلابه هستند باعث ایسکمی سلولهای مولد سورفاکتانت و بستر عروقی ریه‌ها شده و سبب نشت مواد پروتئینی به داخل فضاهای آلوئولی می‌شود که این مواد "پرده هیالن" را تشکیل می‌دهند.

پرده هیالن چندین ساعت بعد از تولد ایجاد می‌شود و بندرت در نوزادانی که کمتر از ۶ ساعت بعد از تولد بعلت RDS فوت می‌کنند، دیده می‌شود. این پرده مانند سدی در مقابل مبادله گازی عمل کرده و خود باعث افزایش هیپوکسمی و هیپرکاری می‌شود.

شبه RDS باشد ولی شدت آن خفیفتر و دوره آن نیز کوتاهتر است. سایر مواردی که بعنوان تشخیص افتراقی مطرح است در جدول آمده است.

یک بیماری نادر که زمینه ارثی دارد بنام پروتئینوز آلونولی مادرزادی است که در آن بیماران مبتلا فاقد SP-B هستند. این نوزادان معمولاً "ترم بوده و RDS شدید در هنگام تولد دارند که اغلب به درمان با سورفاکتانت پاسخ نداده و فوت می کنند (۶).

جدول ۳: تشخیص‌های افتراقی RDS

تاکی پنه گذرای نوزادی پنومونی پنوموتوراکس و سندرمهای نشت هوا آسپیراسیون مکنونیوم و مایع آمنیوتیک تداوم افزایش فشار خون ریوی هیپوپلازی ریه خونریزی داخل ریه پروتئینوز آلونولی مادرزادی بازماندن کانال شریانی بیماریهای مادرزادی قلب عفونت‌ها بیماریهای متابولیک اریتروبلاستوزیس
--

بررسی بلوغ ریه جنین

در سال ۱۹۷۱ Gluck و همکارانش گزارش کردند که بلوغ ریه جنین با بررسی مایع آمنیوتیک قابل ارزیابی است زیرا مایع داخل ریه جنین وارد فضای آمنیوتیک می شود. بعد از این گزارش بسیاری از متخصصین زنان و زایمان تستهای بیوفیزیکال و بیوشیمیایی متعددی برای بررسی بلوغ ریه جنین بکار برده‌اند (۷). روشهای متداول شامل اندازه‌گیری نسبت L/S، اندازه‌گیری میزان PG و تست ثبات کف (Foam Stability) می باشد (۷).

در طول حاملگی غلظت فسفولیپیدها تدریجاً افزایش میابد و در هفته ۳۵ حاملگی یک افزایش سریع دارد (همزمان با افزایش تولید لسیتین). برعکس غلظت اسفنگومیلین علی‌رغم پیشرفت سن حاملگی همچنان ثابت باقی می ماند. نسبت L/S بیش از دو نشان‌دهنده بلوغ ریه جنین در مورد حاملگیهای بدون عارضه می باشد (۱۸).

بهبودی تدریجی بیماری بعثت تاخیر چند روزه در بلوغ ریه بدنبال ترشح "هورمونهای استرس" در مرحله زایمان و تولد می باشد (۲۷).

ارزیابی آزمایشگاهی

بررسی‌های آزمایشگاهی غالباً جهت افتراق RDS از سایر مشکلاتی که باعث دیسترس تنفسی در نوزاد می شوند، ضرورت دارد. ABG بیمار هیپرکاری، اسیدوز متابولیک و تنفسی و هیپوکسمی متوسط تا شدید را نشان می دهد. اندازه‌گیری الکترولیتها، قند، کلسیم، هموگلوبین و هماتوکریت ضروریست (۲۲). بررسی بلوغ ریه جنین در دوره پری‌ناتال، در حاملگی‌های پرخطر جهت پیشگیری از RDS اهمیت بسزایی دارد.

بررسی رادیولوژیک

یافته‌های پاتوگنومونیک اختصاصی برای RDS وجود ندارد. یافته‌های رادیولوژیک ریه معمولاً "برحسب شدت بیماری، نوع تهویه مکانیکی و مصرف سورفاکتانت و عوارض همراه مانند PDA و BPD متغیر است. رادیوگرافی ریه در ساعات اولیه ممکن است کاملاً طبیعی بوده و بعد از ۶ تا ۱۲ ساعت تغییرات مربوط به RDS را نشان بدهد (۱۷). چهار یافته مهم رادیولوژیک در نوزادان مبتلا به RDS شامل موارد زیر است:

- ۱- کاهش حجم ریه و اتلکتازی
- ۲- برونکوگرام هوا
- ۳- رتیکولوگرانولاریتی
- ۴- کدورت منتشر

در گذشته، شدت بیماری را برحسب یافته‌های رادیولوژیک به درجات ۱ تا ۴ تقسیم می کردند ولی در حال حاضر شدت آنرا بر حسب علائم بالینی و رادیولوژیک به ضعیف، متوسط و شدید تقسیم می کنند (۱۷).

تشخیص افتراقی

جدول شماره ۳ تشخیص‌های افتراقی RDS را نشان می دهد. پنومونی ناشی از استرپتوکوکهای گروه B از نظر بالینی، شبه RDS است و به همین دلیل شروع آنتی بیوتیک در RDS تا آماده شدن جواب کشتها ضرورت دارد (۲۶ و ۲۸). تاکی پنه گذرای نوزادان (TTN) ممکن است از نظر بالینی

تست ثبات کف

وجود سورفاکتانت در یک نمونه از مایع آمیوتیک سبب پدید آوردن سطح ثابتی از کف در فضای بین هوا و مایع بعد از اضافه کردن الکل و تکان دادن آن می‌شود. متاسفانه این تست جوابهای منفی کاذب زیادی داشته است و از نظر بالینی زیاد مورد استفاده قرار نمی‌گیرد (۷).

بررسی بلوغ ریه با TDx

در این روش، نسبت سورفاکتانت به آلبومین در مایع آمیوتیک اندازه‌گیری می‌شود (یک میلی‌گرم سورفاکتانت/گرم آلبومین). این تست به همان اندازه L/S ارزش دارد (۱۸). چنانچه مقدار سورفاکتانت بیش از ۷۰ میلی‌گرم به ازاء یک گرم آلبومین باشد، نشان‌دهنده بلوغ ریه است.

ارزیابی جامع تکامل ریه (Lung Profile)

در این روش اندازه‌گیری PG، L/S و PI با هم ادغام می‌شود. این روش بخصوص در حاملگی همراه با دیابت ارزش زیادی دارد (۲۱).

پیش‌گیری از RDS

موثرترین راه پیش‌گیری از RDS جلوگیری از زایمانهای زودرس است زیرا یک ارتباط معکوس بین سن حاملگی و شیوع RDS وجود دارد. (جدول ۱)

"پیش‌گیری از سزارین‌های بی‌مورد و بی‌موقع سبب کاهش شیوع RDS می‌شود. قبل از برنامه ریزی برای سزارین و یا اینداکشن زایمان، حتماً بایستی بلوغ ریه جنین ارزیابی شود."

حاملگی‌های پرخطر بایستی به یک مرکز مجهز پری‌ناتال برای بررسی و درمان موثر ارجاع داده شوند.

پیش‌گیری از RDS با استروئیدها

تجویز گلوکوکورتیکوئیدها (دگزامتازون و بتامتازون) به مادر حامله بین هفته‌های ۳۰ تا ۳۳ بطور قابل توجهی سبب تسریع بلوغ ریه جنین و کاهش شیوع و شدت RDS می‌شود (۲۳). با وجود اینکه تاثیر آن در حاملگی‌های زیر ۳۰ هفته ممکنست کمتر باشد ولی بنظر می‌رسد بین هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ حاملگی شدت RDS و نیز شیوع خونریزی داخل مغز (IVH) را کمتر می‌کند.

نسبت L/S بیش از دو در نوزادان مادران دیابتی، نوزادان مبتلا به آسفیکسی و اریتروبلاستوزیس لزوماً نشان‌دهنده بلوغ ریه نمی‌باشد. در مورد نوزادان مادران دیابتی نسبت بیش از ۳/۵ با شیوع خیلی کم RDS همراه است و وجود PG در مایع آمیوتیک در این مورد نشان‌دهنده بلوغ ریه است (۱۹)، در بقیه موارد چنانچه نسبت L/S کمتر از ۱ باشد شیوع RDS تقریباً "صد در صد" می‌باشد.

ترشح استروئیدهای اندوژن در شرایط استرس جنین سبب تسریع بلوغ ریه می‌شود. فشارخون بالای مادر، تاخیر رشد داخل رحمی، دیابت کلاسه‌های D تا F، پاره‌شدن طولانی پرده‌های آمیون و بیماریهای عروقی مادر همگی سبب تسریع بلوغ ریه جنین می‌گردد.

برعکس در بعضی از بیماریهای مادر یا نوزاد مانند دیابت کلاس A تا C، بیماریهای نسج همبندی مادر، بیماری همولیتیک نوزادی و هیدروپس فتالیس بلوغ ریه جنین به تاخیر افتاده و L/S دو یا بیشتر نیز نشان‌دهنده بلوغ ریه نمی‌باشد (۷).

عوامل زیادی می‌توانند باعث کاهش L/S در مایع آمیوتیک بشوند (مانند مکونیوم، خون و ترشحات کانال زایمان). در این موارد از اندازه‌گیری سطح PG در مایع آمیوتیک باید استفاده کرد زیرا غلظت این ماده با عوامل فوق تغییر نمی‌کند (۱۸).

سطح فسفاتیدیل گلیسرول PG

پیدایش PG در مایع آمیوتیک نشان‌دهنده شروع بلوغ ریه جنین است زیرا غلظت این قسمت از سورفاکتانت بعد از ۳۵ هفتگی شروع به بالا رفتن می‌کند. در صورت وجود PG در مایع آمیوتیک، کمتر از ۰/۶ درصد نوزادان مبتلا به RDS خواهند شد و برعکس چنانچه PG در مایع آمیوتیک نباشد بیش از ۸۵ درصد نوزادان مبتلا به RDS می‌شوند. بنابراین وجود PG علامت خوبی از بلوغ ریه می‌باشد ولی عدم وجود آن صددرصد نشان‌دهنده بروز RDS نیست.

از آنجائیکه وجود خون، مکونیوم و ترشحات کانال زایمان تاثیری در میزان PG ندارد، می‌توان PG را بعد از پاره شدن زودرس پرده آمیون در ترشحات واژن بررسی کرد (۷ و ۱۸).

باتوجه به اینکه بسیاری از موارد RDS خودبخود بهبود می‌یابند، اهداف اولیه درمانی بایستی شامل حداقل دستکاری و دخالت و پیشگیری از مسائل Iatrogenic باشد.

احیاء اولیه

اقدامات موثر احیاء، در اطاق زایمان از اهمیت ویژه‌ای در درمان نوزادان مبتلا به RDS برخوردار است. حاملگی‌های پرخطر بایستی به مراکز مجهزی که امکانات لازم برای بررسی و درمان مادر و نوزاد داشته باشند، منتقل شوند.

تجویز سورفاکتانت

در سال ۱۹۵۹، Avery و Mead نشان دادند که ریه نوزادان مبتلا به RDS فاقد سورفاکتانت کافی است. در حدود ۵۰ درصد نوزادان نارس مبتلا به RDS در صورت عدم دریافت سورفاکتانت و تهویه مکانیکی از بیماری و یا عوارض آن تلف می‌شوند (۵). در سال ۱۹۸۰ Fujiwara نوع تغییر یافته سورفاکتانت گاوی را در ۱۰ نوزاد مبتلا به RDS بصورت تزریق داخل تراشه بکار برد و نشان داد که تاثیر زیادی در بهبود اکسیژناسیون آنها داشته است (۱).

انواع سورفاکتانت

در حال حاضر سه نوع سورفاکتانت: طبیعی، مصنوعی و نیمه مصنوعی وجود دارد.

طبیعی: محصولات Homologous که از مایع آمنیوتیک انسان بدست می‌آید و یا Heterologous که از ریه پستانداران استخراج می‌شود.

نیمه مصنوعی: شامل سورفاکتانت‌های پستانداران است که برای مصرف در انسان با مواد شیمیایی ترکیب داده شده است.

مصنوعی: سورفاکتانت‌های تجارتي است که مواد بیولوژیک ندارد. در حال حاضر سه سورفاکتانت که مجوز مصرف دارند شامل: Exosurf, Survanta, Infasuf می‌باشند. در آینده سورفاکتانت‌های انسانی که بطریق مهندسی ژنتیک ساخته شده‌اند، در دسترس خواهند بود (۱۳و۱۴). جدول ۴ انواع سورفاکتانت‌ها، منابع تهیه و نیز ترکیب آنها را نشان می‌دهد.

در ذیل خصوصیات مصرف استروئیدها بیان شده است:

- فواید مصرف قبل از تولد استروئیدها بسیار بیشتر از احتمال عوارض آن است.
- فواید آن شامل کاهش شیوع RDS، کاهش مرگ و میر نوزاد مبتلا به RDS و نیز کاهش شیوع IVH است.
- همه جنین‌های بین ۲۴ تا ۳۴ هفته بدون در نظر گرفتن نژاد، جنسیت، پاره‌شدن طولانی پرده‌های آمنیون (PROM) و یا مصرف سورفاکتانت، کاندیدهای مناسبی برای دریافت استروئید هستند.
- حتی در زنان بارداری که داروهای توکولیتیک دریافت می‌کنند، قابل مصرف هستند.
- درمان متداول شامل دو تزریق داخل عضله بتامتازون ۱۲ میلی‌گرم که به فاصله ۲۴ ساعت داده می‌شود و یا ۴ تزریق داخل عضله دکزامتازون ۶ میلی‌گرم به فاصله هر ۱۲ ساعت.
- بیشترین اثر درمانی ۲۴ ساعت بعد از تجویز بوده و تا ۷ روز ادامه دارد. مصرف پری‌ناتال استروئید همچنین اثرات مفید دیگری مانند کاهش شیوع PDA و BPD نیز دارد. همچنین مصرف پری‌ناتال استروئید و درمان جایگزین سورفاکتانت اثر مضاعف در کاهش شدت RDS دارند.
- اثرات مثبت استروئید پری‌ناتال تا ۷ روز بعد از تزریق آن به مادر ادامه دارد و چنانچه زایمان بیش از ۷ روز به تاخیر بیافتد، تکرار آن توصیه می‌شود.

پیش‌گیری با تیروکسین (T۴)

Romaguera و همکارانش گزارش کرده‌اند که تزریق هفتگی ۵۰۰ میکروگرم T۴ در حفره آمنیوتیک، سبب تسریع بلوغ ریه جنین و افزایش نسبت L/S و کاهش شیوع BPD، ROP، PDA، RDS می‌شود البته این تحقیق هنوز در مراحل اولیه است (۲۴).

درمان متداول RDS

اصول کلی درمانی این بیماران شامل بهبود وضعیت مبادله گازی، درمان اسیدوز و نارسایی گردش خون است. درمانهای حمایتی در کنترل اسیدوز، هیپوکسی و شوک سبب کاهش شدت RDS می‌شود.

یا سه دوز سورفاکتانت ایده آل بوده و سبب کاهش مرگ و میر می شود. نوزادانی که سورفاکتانت پروفیلاکتیک دریافت داشته اند، بایستی تائید رادیولوژیک RDS را قبل از دریافت دوزهای بعدی داشته باشند. در بیشتر موارد چند دقیقه بعد از تجویز سورفاکتانت بعثت افزایش کمپلیانس و حجم ریه، بهبودی قابل توجهی در اکسیژناسیون حاصل می شود. تهویه مکانیکی بایستی همراه با تجویز سورفاکتانت بطور مناسب تنظیم شود تا باعث اکسیژناسیون موثر شده و نیز سبب جلوگیری از کاهش فشار خون و صدمه به نسج ریه شود.

اصول حمایت تنفسی در RDS

درمان با اکسیژن:

اصول کلی درمان با اکسیژن، تجویز اکسیژن گرم و مرطوب برای نگه داشتن PaO₂ بین ۵۰ تا ۸۰ میلی متر جیوه است. اکسیژن بایستی تا مقدار مورد نیاز تجویز شود تا از مسمومیت اکسیژن جلوگیری گردد.

در RDS خفیف، درمان با اکسیژن به تنهایی برای افزایش اشباع اکسیژن خون شریانی کافی است (۱۹ و ۲۶ و ۲۸).

فشار مثبت مداوم راههای هوایی (CPAP):

چنانچه با تجویز غلظت اکسیژن بیشتر از ۷۰ درصد نتوان PaO₂ را بیش از ۵۰ میلی متر جیوه نگه داشت، از CPAP استفاده می شود (۱۵). CPAP نیاز به اکسیژن و تهویه مکانیکی را در همه نوزادان مبتلا به RDS کاهش می دهد (۹). CPAP عبارت است از جریان مداوم هوا که از طریق پرونتر بینی، لوله نازوفارنژیال و یا لوله تراشه داده می شود. CPAP با حدود ۴ تا ۶ سانتیمتر آب شروع می شود و حداکثر تا ۸ سانتیمتر آب افزایش می یابد. سطوح بالاتر آن ممکن است سبب هیپرکاری شود. چنانچه برای نگه داشتن PaO₂ در حد قابل قبول نیاز به استفاده از غلظت اکسیژن بیش از ۸۰ درصد و CPAP بیش از ۸ سانتیمتر آب باشد بایستی از تهویه مکانیکی استفاده نمود (۱۹).

تهویه مکانیکی متداول

اندیکاسیونهای تهویه مکانیکی در RDS شامل موارد زیر است:

- PH کمتر از ۷/۲۵
- وجود آپنه های مکرر

جدول ۴: انواع سورفاکتانت ها

نوع	منبع تهیه	نام تجارتي	ترکیب پروتئینی	دوز
طبیعی Heterologous	ریه گوساله	Ifasurf (Calfactant)	Sp-B, Sp-C	3ml/kg
نیمه مصنوعی	لاواز ریه گاوی همراه با سه افزودنی	Survanta (Beractant)	SP-B, Sp-C	4ml/kg
مصنوعی	DPPC, PG, Tyloxanol Hexedecanol	Exosurf	----	5ml/kg

تحقیقات مختلف نقش مهم سورفاکتانت در بهبود مبادله گازی، کاهش شدت RDS و کاهش میزان مرگ و میر را نشان داده است. اثرات مثبت آن دوگانه بوده شامل جایگزینی سورفاکتانت و نیز ایجاد مواد اولیه برای ساختن سورفاکتانت در بیمار است (۱۱ و ۱۳ و ۲۴).

پیشگیری یا درمان با سورفاکتانت؟

دو نوع روش جایگزینی با سورفاکتانت وجود دارد: پیشگیری (Prophylaxis) و درمان (Rescue).

در نوع پیشگیری، بلافاصله بعد از عملیات احیاء در اتاق زایمان سورفاکتانت داده می شود و در نوع درمان، سورفاکتانت بعد از ظهور تظاهرات بالینی و یا رادیولوژیک به بیمار داده می شود (۶). "سورفاکتانت بایستی بوسیله متخصص نوزادان در مراکز مجهز به NICU تجویز شود."

چگونگی تجویز سورفاکتانت

سورفاکتانت از طریق لوله داخل نای داده می شود (از راه ورودی جانبی) و به وسیله تهویه مکانیکی یا بگ به قسمت های مختلف ریه فرستاده می شود. مقدار سورفاکتانت تجویزی به دو یا چهار قسمت تقسیم می شود. در بیشتر مراکز وضعیت نوزاد در فاصله بین دوزهای تزریقی تغییر داده می شود تا اثرات جاذبه بهترین تاثیر را در رساندن سورفاکتانت به قسمت های مختلف ریه داشته باشد ولی هنوز فایده و اثر واقعی این تغییر وضعیت به خوبی معلوم نشده است. بعد از تجویز سورفاکتانت معمولاً ساکشن نوزاد بمدت یکساعت نباید انجام شود (۱۱ و ۹).

چنانچه برای نگه داشتن فشار سهمی اکسیژن خون شریانی (PaO₂) در حد ۸۰ میلی متر جیوه، غلظت اکسیژن (FiO₂) بیش از ۳۰ درصد لازم باشد دوزهای تکراری هر ۶ تا ۱۲ ساعت (یعنی نیمه عمر سورفاکتانت) داده می شود. تجویز دو

تنظیم درجه حرارت و حداقل دستکاری

کنترل دقیق درجه حرارت نوزاد سبب کاهش مصرف انرژی می‌شود. با به کار بردن منطقه حرارتی خنثی با استفاده از کنترل خودکار (Servo)، درجه حرارت پوست روی شکم در حدود ۳۶/۵ درجه سانتیگراد نگهداری می‌شود. تحریکات خارجی مانند دستکاری‌های مکرر بایستی به حداقل برسد تا از مصرف بی‌هوده انرژی و هیپوکسمی و تغییرات فشار خون جلوگیری شود.

کنترل گازهای خون شریانی و علائم حیاتی

فشار خون نوزاد، تعداد ضربان قلب، تنفس و گازهای خون شریانی بایستی به دقت کنترل شوند تا Set up ریسپراتور و درمانهای دارویی دقیقاً تنظیم شود.

"غلظت اکسیژن بایستی بطور مستمر کنترل شود تا از عوارض ناشی از مسمومیت با آن جلوگیری شود."

کاهش فشارخون در این نوزادان ممکنست مربوط به کاهش حجم خون و یا نارسایی قلب باشد. هیپوولمی با سرم نرمال سالین، پلاسما و یا خون به میزان ۱۰ تا ۲۰ میلی‌لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن کنترل می‌شود.

کاهش برون‌ده قلب به انفیوژن مداوم با دوپامین به میزان ۵ تا ۱۵ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه درمان می‌شود.

"اصلاح فشار خون بایستی به آهستگی صورت پذیرد تا از تغییرات سریع فشار داخل مغز که باعث خطر IVH می‌شود، جلوگیری شود."

تنظیم آب و الکترولیتها

در نوزادان نارس مبتلا به RDS مایع دریافتی بایستی محدود به ۵۰ تا ۷۰ میلی‌لیتر از محلول قندی باشد تا از ادم ریه جلوگیری شود. زمانی که جریان ادرار افزایش یابد آنگاه می‌توان میزان مایع دریافتی را اضافه کرد (۱۹). اسیدوز متابولیک سبب کاهش فعالیت سورفاکتانت، کاهش برون‌ده قلب و افزایش مقاومت عروق ریه و کاهش تهویه می‌شود. چنانچه تهویه مکانیکی مناسب در این نوزادان برقرار شده باشد، تجویز بیکربنات سدیم در این موارد ضروری و بلامانع است. تجویز سدیم و پتاسیم در یک تا دو روز اول برای پیشگیری از عدم موازنه الکترولیت ها لازم نیست و بعداً با کنترل غلظت آنها، این مواد به مایعات دریافتی افزوده می‌شود. مکمل کلسیم به مقدار ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز بصورت کلسیم گلوکونات

- PaO₂ کمتر از ۵۰ میلی‌متر جیوه با غلظت اکسیژن صددرصد بدون استفاده از CPAP و یا غلظت اکسیژن هشتاد درصد به همراه استفاده از CPAP به میزان ۶ تا ۸ سانتیمتر آب.
- Paco₂ بیش از ۶۰ میلی‌متر جیوه

هدف از تهویه مکانیکی آنست که PH بالای ۷/۲۵، PaO₂ بین ۵۰ تا ۷۰ میلی‌متر جیوه و Paco₂ بین ۴۰ تا ۵۰ میلی‌متر جیوه نگهداشته شود. معمولاً Fio₂ بین ۰/۶ تا ۱ برای این منظور لازم است (جدول ۵).

PIP طوری تنظیم می‌شود که با حداقل حجم جاری لازم، حرکت مناسب قفسه سینه را ایجاد نماید. PEEP بین ۴ تا ۶ سانتیمتر آب مؤثر و بدون خطراست. ریت تنفسی ۶۰ بار در دقیقه در مقایسه با ریت ۳۰ بار در دقیقه صدمه کمتری به ریه وارد خواهد کرد زیرا سرعت‌های بیشتر سبب حجم جاری کمتر شده و احتمال باروتروما را کاهش می‌دهد. I/E معمولاً به میزان ۱:۲ و یا ۱:۱ تنظیم می‌شود. معمولاً زمان دم حدود نیم‌ثانیه و زمان بازدم برای پیشگیری از احتباس هوا در آلئولها، طولانی‌تر تنظیم می‌شود.

جدول ۵- تغییرات setup ریسپراتور و اثر آن بر پارامترهای مربوطه

Setup	پارامتر	مکانیسم	عوارض
افزایش Fio ₂	افزایش Pao ₂	افزایش اکسیژن آلئولی	مسمومیت با اکسیژن
افزایش PIP	افزایش PaO ₂ کاهش Paco ₂	افزایش فشار دمی و حجم جاری	کاهش برون‌ده قلب سندرم های نشت هوا
افزایش PEEP	افزایش Pao ₂	افزایش فشار انتهای بازدمی	افزایش Paco ₂ ، کاهش حجم جاری، کاهش برون‌ده قلب
افزایش سرعت	کاهش Paco ₂	افزایش تهیه آلئولی	کاهش زمان بازدم و افزایش احتباس هوا
افزایش I/E	افزایش Pao ₂	افزایش فشار متوسط راه هوایی	کاهش زمان بازدم و افزایش احتباس هوا

درمان حمایتی

علاوه بر کمک تنفسی، درمان RDS شامل اقدامات حمایتی زیر نیز می‌باشد:

پاتوفیزیولوژی RDS دخالت دارند (۱۵). کمبود عوامل گشادکننده عروق ریه بعنوان یک علت زمینه‌ای در افزایش فشار خون شریان ریوی و یا هیپوکسمی مداوم در نوزادان مبتلا به RDS که به سورفاکتانت پاسخ نمی‌دهند، بیان شده است (۱۵). NO استنشاقی بطورانتخابی سبب گشاد شدن عروق ریه شده و باعث بهبود V/Q می‌گردد (۱۶). علاوه بر آن مطالعات آزمایشگاهی نقش NO را در افزایش فعالیت سورفاکتانت اندوژن در ریه‌های نارس، افزایش Pao_2 و درصد اشباع اکسیژن نشان می‌دهد (۳۲ و ۱۹).

۳- ECMO

در این روش مبادله گازی در اطراف یک غشاء نیمه تراوا انجام می‌شود. این عمل باعث پایین آوردن Set up رسپراتور و افزایش اکسیژن خون شریانی و کاهش Co_2 شده و باعث می‌گردد که ریه صدمه دیده فرصت کافی برای بهبودی و ترمیم داشته باشد (۱۹). شرایط استفاده از این روش عبارت است از:

سن حاملگی بیش از ۳۵ هفته، وزن تولد بیشتر از ۲ کیلوگرم، بیماری قابل درمان ریه، تهویه مکانیکی کمتر از ۷ تا ۱۰ روز، عدم وجود IVH یا اشکالات انعقادی، عدم وجود ناهنجاریهای مادرزادی مغایر با حیات، عدم پاسخ به حداکثر مراقبت‌های درمانی متداول و وجود شواهدی دال بر نارسایی شدید تنفسی. علیرغم اینکه نوزادانی که وارد برنامه ECMO می‌شوند بیمارترین نوزادان هستند، ولی در حدود ۸۰ درصد آنها زنده می‌مانند. بیشتر مرگ‌ومیرها ناشی از عوارض خونریزی آنست و نه از بیماری ریوی.

۴- تهویه مایع (Liquid Ventilation)

تاثیر تهویه مایع یا مبادله گازی با Perfluorocarbon در فعالیت ریه حیوانات که کمبود سورفاکتانت دارند، ثابت شده است. فلسفه بکارگیری آن تعویض لایه هوا-مایع بین آلوئولها و غشاء مویرگها با لایه مایع-مایع و در نتیجه کاهش کشش سطحی در ریه‌های مبتلا به کمبود سورفاکتانت است. مطالعات نشان می‌دهد که این نوع تهویه ممکن است در آینده یک روش انتخابی و یا همراه با روشهای دیگر در درمان RDS باشد (۲۰). برخلاف سورفاکتانت، Perfluorocarbon بوسیله پروتئینها غیرفعال نمی‌شود و در نتیجه می‌تواند سبب کاهش کشش سطحی در محیط حاوی پروتئین همراه با RDS بشود. مطالعات حیوانی نشان

مورد نیاز است زیرا RDS غالباً "همراه با هیپوپاراتیروئیدی گذرا است.

"الکترولیتها، وزن بدن و مایعات دریافتی و خروجی بایستی به طور مستمر کنترل شود تا مایع درمانی مناسبی انجام شود."

مصرف آنتی بیوتیکها

تشخیص افتراقی RDS شامل عفونت‌هایی مانند پنومونی ناشی از استرپتوکوکهای گروه B است و در نتیجه گرفتن کشت خون از این نوزادان الزامی است. شروع آنتی بیوتیکها (آمپی‌سیلین + جنتامایسین) و ادامه آن تا آماده شدن کشتهای ضروری است. بعضی از مراکز علیرغم کشتهای منفی این آنتی بیوتیکها را تا حداقل یک هفته ادامه می‌دهند.

درمانهای جدید و آزمایشی در RDS

۱- تهویه با فرکانس بالا (HFV)

در این نوع تهویه حجم جاری خیلی کم با سرعت خیلی زیاد (بیش از ۱۵۰ در دقیقه) به نوزاد داده می‌شود. با بکاربردن حجم‌های جاری ثابت، HFV سبب کاهش آتلکتازی می‌گردد (۶). از این نوع درمان وقتی استفاده می‌شود که MAP بیش از ۱۰ سانتیمتر آب مورد نیاز بوده و یا بیماری همراه با سندرمهای نشت هوا باشد (۱۹). در HFV ریه بطور یکنواخت با حجم‌های جاری کم و با سرعت‌های زیاد تهویه شده و در نتیجه خطر صدمات ریه کمتر می‌شود (۲ و ۴). مصرف توام سورفاکتانت و HFOV سبب مصرف کمتر داروهای وازوپرسور، مصرف تعداد کمتری دوزهای سورفاکتانت، افزایش بیشتر اکسیژناسیون، نیاز کمتر به اکسیژن و تهویه مکانیکی، کاهش شیوع BPD و مخارج بیمارستانی می‌شود (۶ و ۹). از عوارض HFV می‌توان افزایش زیاد حجم ریه، اشکالات قلبی عروقی و عوارض عصبی را نام برد.

۲- اکسیدنتریک (NO)

نقش مهم NO در سیستم تنفسی شامل تنظیم تونسیته عروق ریه، انتقال عصبی در راههای هوایی، کاهش التهاب مجاری هوایی و شرکت در دفاع میزبان می‌باشد (۱۰). افزایش فشار خون شریان ریوی از یافته‌های شایع در نوزادان مبتلا به RDS شدید است و درحقیقت عدم پاسخ بعضی از نوزادان مبتلا به RDS به سورفاکتانت نشان‌دهنده آن است که عوامل دیگری علاوه بر کمبود سورفاکتانت در

با تهویه گازی روش مناسبی برای درمان بیماران مبتلا به RDS باشد (۲۵).

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکار محترم آقای دکتر کاظمیان عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که در تهیه مقاله با اینجانب همکاری صمیمانه نموده‌اند، قدردانی می‌شود.

می‌دهد که تولید سورفاکتانت داخلی از طریق تهویه مایع افزایش می‌یابد ولی این امر در مطالعات انسانی هنوز ثابت نشده است (۲۲). عوارض اندک این روش عبارت است از: گرفتگی لوله تراشه، هیپوکسمی گذرا و IVH.

با در نظر گرفتن اینکه Perfluorocarbon خواصی مشابه سورفاکتانت دارد شاید در آینده جایگزینی تهویه مایع

REFERENCES

1. Kresch, MJ, Lin WH, Thrall RS. Surfactant replacement therapy. *Thorax* 1996;51(11):1137-1154.
2. Keszler M, Modanlou HD, Brudno S, et al. Multicenter controlled clinical trial of high- Frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100(4): 593-599.
3. Kossel H, Versmold H. 25 years of respiratory support of newborn infants. *J Perinat Med* 1997;25: 421-432.
4. Clark RH, Gerstmann DR. Controversies in high-frequency ventilation. *Clin Perinatol* 1998; 25 (1):113-122.
5. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, et al. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 1994;330:1476-1480.
6. Gerstmann DR, Delemose RA, Clark RH. High frequency ventilation: Issues of strategy. *Clin Perinatol* 1991;18(3):563-580.
7. Maberry MC. Methods to diagnose fetal lung maturity. *Seminars in Perinatology* 1993;17 (4):241-246.
8. Kennedy KA. Methods to diagnose fetal lung maturity. *Seminars in Perinatology* 1993;17 (4):247-252.
9. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: Improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;98:1044-1057.
10. Mizutani T, Layon J. Clinical applications of nitric oxide. *Chest* 1996;110(2):506-524.
11. Attwinkel J. Surfactant: Evolving issues. *Pediatr Clin North Am* 1998;25 (1):17-32.
12. Pramanik AK, Holzman RB, Merritt TA. Surfactant replacement therapy for pulmonary diseases. *Pediatr Clin North Am* 1993;40(5):913-936.
13. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant replacement therapy: An update on applications. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(3):549-572.
14. Gibson AT. Surfactant and the neonatal lung. *Br J Hosp Med* 1997;58(8):381-386.
15. Kinsella JP, Abman SH. Controversies in the use of inhaled nitric oxide therapy in the new born. *Clin Perinatol* 1998;25(1):203-217.
16. Nelin LD, Hoffman GM. The use of inhaled nitric oxide in a wide variety of clinical problems. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(3):531-548.
17. Carey BE. Chest x- ray findings in respiratory distress syndrome. *Neonatal Network*, 13(1), 67-72.
18. McGee, D.C., (1997). Assessment of fetal lung maturity. *Neonatal Network* 1994;16(3): 59-63.
19. Ahluwalia JS, Kelsall AWR, Raine J, et al. Safety of inhaled nitric oxide in premature neonates. *Acta Paediatrica* 1994; 83:347-348.
20. Chidley E. Liquid breathing: A breakthrough in treating respiratory failure in neonates. *PA Today* 1997;23: 6-9.

21. Bonebrake RG, Towers CV, Rumney PJ, et al. Is fluorescence polarization reliable and cost efficient in the fetal lung maturity cascade? *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:835-41.
22. Steinhorn DM, Leach CL, Fuhrman BP, et al. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Crit Care Med* 1996;24(7):1252-1256.
23. Moya FR, Gross I. Combined hormonal therapy for the prevention of respiratory distress syndrome and its consequences. *Seminars in Perinatology* 1993;17 (4):267-274.
24. Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, et al. A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant versus calf lung surfactant extract in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100 (1): 39-50.
25. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1996;445(11):761-767.

۲۶. فخرایی سیدحسین، علوی سیدعلاءالدین، کاظمیان محمد. سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان در کتاب: *بیماریهای نوزادان*، موسسه نشر جهاد، تهران، بهمن ۱۳۷۲، صفحات ۸۲-۵۳.

۲۷. فخرایی سیدحسین، صفوتی شهریار. تست های فونکسیون ریه در بیماران BPD، در کتاب: *بیماریهای تنفسی کودکان* به کوشش دکتر محمدحسین سلطان زاده، مؤسسه نشر جهاد، تهران ۱۳۷۱. صفحات ۲۲۷-۲۲۳.

۲۸. فخرایی سیدحسین، علوی سیدعلاءالدین. بیماری هیالن مامبران یا سندرم دیسترس تنفسی، مجموعه مقالات در کنگره سراسری طب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، اردیبهشت ۱۳۷۱. صفحات ۶۴-۴۷.