

## بررسی نقش داروهای Curosurf و Survanta در پیش آگهی نوزادان مبتلا به

### سندرم دیسترس تنفسی

دکتر مینو فلاحی<sup>۱\*</sup>، دکتر یاسر سمیع زاده لاهیجی<sup>۲</sup>، دکتر مهنا فاطمه بصیر<sup>۱</sup>

۱. استادیار، فوق تخصص نوزادان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. مرکز تحقیقات سلامت نوزادان (NHRC)، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

#### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به شیوع بالای سندرم دیسترس تنفسی به خصوص در نوزادان نارس و عوارض شناخته شده درمانهای موجود و گزارشات متفاوت از نقش و تأثیر دو نوع سورفکتانت موجود (سوروانتا و کوروسورف) حتی در مطالعات جدید و به منظور مقایسه نقش دو داروی فوق در پیش آگهی نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی، این تحقیق در سال ۱۳۹۰ انجام گرفت.

**مواد و روشها:** این تحقیق به روش historical cohort روی ۱۱۶ نوزاد واجد شرایط که تشخیص سندرم دیسترس تنفسی داشتند در بیمارستان شهدای تجریش انجام گرفت. تعداد ۵۴ نوزاد که تحت درمان با آمپول سوروانتا داخل لوله تراشه قرار گرفتند به عنوان گروه شاهد و ۶۲ نوزاد که تحت درمان با آمپول کوروسورف داخل لوله تراشه قرار گرفتند به عنوان گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از مشابه سازی گروههای مورد مطالعه از لحاظ وزن تولد و سن حاملگی، نتایج درمانی آنها شامل میزان مرگ و میر، پنوموتوراکس، خونریزی ریوی، پنومونی های وابسته به ونتیلاتور، مجرای شریانی باز و خونریزی داخل بطنی با آزمونهای فیشر مورد قضاوت قرار گرفت. نوزادان دچار آنومالی های قلبی و سایر ناهنجاریهای کشنده از مطالعه خارج شدند.

**یافته ها:** در مقایسه جنس، سن حاملگی، وزن تولد، دریافت کورتیکواستروئید پیش از تولد، نوع زایمان و نمره آپگار دقیقه اول بین دو گروه مطالعه تفاوت معنی داری وجود نداشت. مرگ و میر در گروه شاهد (سوروانتا) ۱۵٪ و در گروه مورد (کوروسورف) ۱۴/۵٪ بود (p= ۰/۸۴۹)، از گروه Curosurf و ۲۰/۴٪ از گروه Survanta بیش از یک دوز سورفکتانت دریافت کرده بودند (p= ۰/۴۰۵). اختلاف معنی دار آماری در شیوع پنوموتوراکس، خونریزی ریوی، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، مجرای شریانی باز و خونریزی داخل بطنی و مدت زمان استفاده از ونتیلاتور بین دو گروه وجود نداشت (p < ۰/۲).

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد که نقش دو دارو در پیش آگهی نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی مشابه باشد. گرچه با توجه به شیوع بالای بیماری و پیش آگهی بد عدم درمان مناسب این بیماری انجام تحقیقات تجربی وسیعتر توصیه می شود.

**واژگان کلیدی:** نوزاد نارس، سندرم دیسترس تنفسی نوزادان، سورفکتانت ریوی، سوروانتا، کوروسورف

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Fallahi M, Samizadeh Y, Bassir M. Assessing the role of curosurf and survanta in prognosis of neonatal RDS  
Pejouhandeh 2013;18(2):76-82.

#### مقدمه

بلوغ ساختاری ریه می باشد که در اغلب موارد در نوزادان نارس دیده می شود. میزان بروز این بیماری با کاهش سن حاملگی افزایش می یابد؛ به طوی که در نوزادان ۲۳-۲۵ هفته ۹۱٪، نوزادان ۲۶-۲۷ هفته ۸۸٪، ۲۸-۲۹ هفته ۷۴٪ و نوزادان ۳۰-۳۱ هفته ۵۲٪ بوده است (۱ و ۲).

هدف از درمان سندرم دیسترس تنفسی، انجام مداخلاتی همچون تهویه مکانیکی و سورفکتانت داخل لوله تراشه در

سندرم دیسترس تنفسی بیماری ریوی است که مدت کوتاهی پس از تولد آغاز گشته و شدت آن طی روزهای ابتدایی زندگی افزایش یافته و در صورت عدم اقدامات درمانی مناسب، هایپوکسی پیشرونده و نارسایی تنفسی رخ خواهد داد. علت این بیماری کمبود سورفکتانت آلوئولی در کنار عدم

\*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر مینو فلاحی؛ تهران، میدان تجریش، بیمارستان شهدای تجریش؛ پست الکترونیک: minoofallahi@yahoo.com

درمان با سورفکتانت قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند. نوزادان مبتلا به آنومالی‌های قلبی مادرزادی و سایر ناهنجاریهای کشنده از مطالعه خارج شدند.

تشخیص سندرم دیسترس تنفسی با استفاده از یافته‌های بالینی شامل دیسترس تنفسی (رتراکسیون بین دنده‌ای، تاکی‌پنه، نیاز به اکسیژن و ناله)، به همراه نشانه‌های رادیوگرافیک مختص این سندرم داده شد. گروه شاهد تحت درمان سوروانتا داخل لوله تراشه و گروه مورد تحت درمان کوروسورف داخل لوله تراشه بودند. داروی سوروانتا ساخت کارخانه ABBOTT از کشور امریکا با دوز ۴ cc/kg و داروی کوروسورف ساخت کارخانه Chiesi از کشور ایتالیا با دوز اولیه ۲/۵ cc/kg و دوز بعدی ۱/۲۵ cc/kg می‌باشد.

اطلاعات دموگرافیک بیماران در ارتباط با مسائل زایمان و تولد و بستری در بیمارستان با استفاده از پرونده‌های نوزادان استخراج گردید. پیش‌آگهی درمان دو گروه با شاخصهای مرگ و میر و شش عارضه بررسی شدند. **پنوموتوراکس** به تجمع هوا در فضای جنب اطلاق شده که بر حسب میزان تجمع هوا باعث اختلال تنفسی خفیف تا اختلالات همودینامیکی شدید و کشنده می‌گردد. تشخیص پنوموتوراکس بر اساس یافته‌های موجود در گرافی قفسه صدری بود. **خونریزی ریه** در ۴-۵ درصد موارد دریافت سورفکتانت ایجاد می‌شود که اغلب از نوع خونریزی آلوئولر بوده و اغلب در طی ۷۲-۴۸ ساعت اول دریافت دارو مشاهده می‌گردد. خونریزیهای شدید ریوی می‌تواند با عواقب شدید همچون مرگ و یا نارسایی تنفسی شدید همراه باشد. تشخیص خونریزی ریه با خروج خون از لوله تراشه، علائم شوک و کم‌خونی، علائم نارسایی تنفسی و یافته‌های متغیر در گرافی قفسه صدری همراه می‌باشد. تشخیص **خونریزی داخل بطنی** بر اساس سونوگرافی انجام شده در مغز نوزادان نارس داده شد. **مجرای شریانی باز** بر اساس علائم بالینی همچون سوفل سیستولیک قلبی، پره‌کوردیال هیپراکتیویتی، علائم نارسایی قلبی، قلب بزرگ در گرافی قفسه صدری و نبض چکشی داده شد. به علت نبود دستگاه اکوکاردیوگرافی پورتابل، تشخیص قطعی بیماری در نوزادان بد حال در بالین بیمار امکان‌پذیر نبود. **پنومونی وابسته به ونتیلاتور** به عفونت ریوی ناشی از دستگاه ونتیلاتور ۴۸ ساعت پس از اتصال نوزاد به دستگاه اطلاق می‌گردد که جهت تشخیص آن از مواردی همچون کشت و اسمیر ترشحات لوله تراشه به روش آلوئولار لاواژ غیر برونکوسکوپیک (NB-BAL)، وجود یافته‌های مثبت از لحاظ پنومونی در گرافی قفسه صدری، آزمایشات

جهت به حداکثر رساندن میزان بقا با حداقل عوارض جانبی می‌باشد، چرا که عدم درمان و یا درمانهای نامناسب می‌تواند باعث افزایش مرگ و میر و عوارض نوزادان مبتلا گردد. طی ۴۰ سال گذشته استراتژی‌های پیشگیری و درمانی بسیاری برای سندرم دیسترس تنفسی ارائه گردیده که بسیاری از آنها اکنون مورد توافق عمومی قرار گرفته است (۱).

پیشگیری از ایجاد سندرم دیسترس تنفسی، از قبل از تولد با تجویز کورتیکواستروئیدهای تزریقی به مادر و به تأخیر انداختن زمان زایمان تا حد امکان آغاز می‌گردد. پس از تولد، تجویز سورفکتانت به همراه روشهای مختلف تهویه تهاجمی و یا غیر تهاجمی تأثیر چشمگیری در کاهش مرگ و میر نوزادان مبتلا داشته است.

اولین بار Fujiwara استفاده از سورفکتانت برای درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان را در سال ۱۹۸۰ پیشنهاد کرد. پس از آن حجم گسترده‌ای از کارآزماییهای بالینی کنترل شده در این خصوص انجام پذیرفته است. استفاده گسترده از درمان جایگزینی سورفکتانت، باعث تحول چشمگیری در پروتکل‌های درمانی مشکلات تنفسی نوزادان شده و بی‌شک این امر یکی از پیشرفتهای مهم در مراقبتهای ویژه نوزادان به شمار می‌رود (۳).

انواع گوناگونی از سورفکتانت جهت استفاده در نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی معرفی و مورد تأیید قرار گرفته است که شامل انواع صناعی و طبیعی می‌باشد. تفاوت ساختاری اصلی بین سورفکتانت‌های طبیعی یا مشتق از حیوانات با انواعی که بصورت سنتتیک ساخته می‌شوند، وجود پروتئین‌های همراه سورفکتانت (SP-B و SP-C) با غلظت ۱-۲ درصد در انواع طبیعی است که در انواع صناعی وجود ندارد (۴). از انواع سورفکتانت‌های موجود، سوروانتا و کوروسورف می‌باشد که در مورد نتایج درمانی این دو دارو اختلاف نظر وجود داشته است؛ حتی در منابع جدید نیز این موضوع مطرح شده است. لذا به منظور مقایسه اثر دو نوع سورفکتانت فوق در پیش‌آگهی نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی، این تحقیق از مهر ماه ۱۳۸۵ تا مهر ماه ۱۳۹۰ در بیمارستان شهدای تجریش انجام شده است.

## مواد و روشها

این تحقیق به روش historical cohort study به صورت مطالعه بر روی یافته‌های موجود در پرونده بیماران انجام شده است. کلیه نوزادان با تشخیص سندرم دیسترس تنفسی که در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بیمارستان شهدا بستری و تحت

بود که تجزیه و تحلیل آماری اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $p=0/429$ ).

سن حاملگی در گروه تحت درمان با Curosurf  $31/6 \pm 3/4$  هفته و در گروه تحت درمان با Survanta  $32/1 \pm 2/9$  هفته بود که با استفاده از آزمون Independent Sample t-Test تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=0/360$ ).

متوسط سن نوزاد در زمان بستری در گروه تحت درمان با Curosurf  $12/8$  ساعت پس از تولد (حدود اطمینان  $9/5$ ؛  $16/6 - 9/1$  ساعت) با پراکندگی از صفر تا  $47$  ساعت پس از تولد و در گروه Survanta  $11/5$  ساعت پس از تولد (حدود اطمینان  $9/5$ ؛  $15/4 - 7/7$  ساعت) با پراکندگی از صفر تا  $57$  ساعت پس از تولد بود که اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=0/634$ ).

متوسط زمان دریافت اولین دوز سورفکتانت در گروه Curosurf  $22/1$  ساعت پس از تولد (حدود اطمینان  $9/5$ ؛  $26/8 - 17/3$  ساعت) با پراکندگی از  $1$  تا  $65$  ساعت پس از تولد و در گروه Survanta  $23/8$  ساعت پس از تولد (حدود اطمینان  $9/5$ ؛  $29/7 - 17/9$  ساعت) با پراکندگی از  $1$  تا  $72$  ساعت بود که بررسی‌های آماری تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نمی‌داد ( $p=0/619$ ).

CBC و CRP دال بر عفونت و وجود تب و یا هیپوترمی در نوزاد استفاده می‌شود. عوارض فوق به همراه عواملی همچون مدت زمان نیاز به ونتیلاتور و بستری در بیمارستان در نوزادان دو گروه مقایسه شدند. دو گروه از لحاظ سن حاملگی، سن تقویمی و وزن تولد مشابه‌سازی شدند. در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS 16 جهت آنالیز آماری استفاده گردید.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۶ نوزاد بستری در بخش مراقبت ویژه نوزادان مرکز درمانی شهدای تجریش در فاصله زمانی مهرماه ۱۳۸۵ لغایت مهرماه ۱۳۹۰ مورد مطالعه قرار گرفتند. توزیع بیماران دو گروه بر حسب خصوصیات فردی و بیماری آنها در جدول شماره ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که نوزادان دو گروه به لحاظ سن حاملگی و تقویمی، جنس، وزن هنگام تولد، شیوه زایمان، آپگار دقیقه اول، سن بستری در NICU و زمان دریافت اولین دوز سورفکتانت مشابه بوده‌اند و اختلاف آماری معنی‌داری بین آنها وجود نداشته است. از این تعداد ۶۲ نوزاد ( $53/4\%$ ) تحت درمان با Proactant alfa (Curosurf) و ۵۴ نوزاد ( $46/6\%$ ) تحت درمان با Beractant (Survanta) قرار گرفتند.

وزن تولد در نوزادان تحت درمان با Curosurf  $1659 \pm 640$  گرم و در نوزادان تحت درمان با Survanta  $1758 \pm 700$  گرم

جدول شماره ۱. توزیع و خصوصیات نوزادان مبتلا به سندروم دیسترس تنفسی بر حسب گروه‌های درمانی

P value	Survanta	Curosurf		
-	54 (46/6%)	62 (53/4%)	تعداد	
0/995	34 (63/%)	39 (62/9%)	جنس	پسر
	20 (37/%)	23 (37/1%)	دختر	
0/429	$1758 \pm 700$	$1659 \pm 640$	وزن تولد (گرم)	
0/360	$32/1 \pm 2/9$	$31/6 \pm 3/4$	سن حاملگی (هفته)	
0/585	23 (48/1%)	33 (53/2%)	دریافت کورتیکواستروئید پیش از تولد	طبیعی
0/577	3 (5/6%)	4 (6/5%)	شیوه زایمان	سزارین
0/792	16 (29/6%)	17 (27/4%)	آپگار دقیقه اول	$7 \geq$
	38 (70/4%)	45 (72/6%)		$7 <$
0/634	11/5 (7/7 - 15/4)	12/8 (9/1 - 16/6)	سن نوزاد زمان بستری در NICU (ساعت)	
0/619	23/8 (17/9 - 29/7)	22/1 (17/3 - 26/8)	زمان دریافت اولین دوز سورفکتانت (ساعت)	

مجرای شریانی باز و خونریزی داخل بطنی دو گروه مشابه بودند ( $P < 0/1$ ).

مقایسه تعداد نوزادان نیازمند دوزهای تکراری سورفکتانت بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد ( $p=0/405$ )؛ به طوری که در گروه Curosurf ۹ مورد از ۶۲

پیش‌آگهی درمان نوزادان مورد مطالعه بر حسب گروه‌های درمانی در جدول شماره ۲ ارائه شده است و نشان می‌دهد که مورتالیتی در دو گروه دریافت‌کننده سوروانتا و کوروسورف به ترتیب  $14/5\%$  و  $15\%$  ( $p < 0/9$ ) بوده و نیز از لحاظ پنوموتوراکس، خونریزی ریوی، پنومونی وابسته به رسپیراتور،

متوسط مدت زمان بستری نوزادان در بیمارستان در گروه Curosurf  $16/3 \pm 20/8$  روز (حدود اطمینان ۹۵٪: ۱۷-۲۵ روز) و در گروه Survanta  $10/4 \pm 13/6$  روز (حدود اطمینان ۹۵٪: ۱۱-۱۶ روز) بود که با استفاده از آزمون Independent Sample t-Test تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه مشاهده شد ( $p=0/005$ ).

در گروه مورد مطالعه (گروه دریافت‌کننده کوروسورف) در مقایسه با گروه شاهد، میانگین روزهای بستری ۷ روز بیشتر بود. در نهایت مقایسه مورتالیته بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری نشان نداد ( $p=0/849$ )؛ به طوری که مرگ و میر در ۹ مورد (۱۴/۵٪) از نوزادان Curosurf و ۸ مورد (۱۵٪) از نوزادان با Survanta مشاهده شد.

نوزاد (۱۴/۵٪) و در گروه Survanta ۱۱ مورد از ۵۴ نوزاد (۲۰/۴٪) بیش از دو نوبت سورفکتانت دریافت نموده بودند. همچنین مقایسه تعداد روزهای استفاده از تهویه مکانیکی در دو گروه نوزادان مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد ( $p=0/892$ )؛ به طوری که نوزادان گروه Curosurf به طور متوسط ۴ روز (حدود اطمینان ۹۵٪: ۳-۵ روز) و نیز نوزادان گروه Survanta به طور متوسط ۴ روز (حدود اطمینان ۹۵٪: ۳-۵ روز) تحت رسپیراتور قرار داشتند. پنج عارضه ناشی از پره‌ماچوریتی و سندرم دیسترس تنفسی و عوارض ثانویه ناشی از درمان (پنوموتوراکس، خونریزی ریوی، پنومونی، PDA) در گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۲ نشان داده شده و مورد مقایسه قرار گرفت است که تفاوت آماری چشمگیری مشاهده نشد.

جدول ۲- توزیع نوزادان مورد بررسی بر حسب عوارض ناشی از درمان به تفکیک نوع دارو

P value	Survanta (n = 54)	Curosurf (n = 62)	
0/849	8 (14.8%)	9 (14.5%)	مورتالیته
0/408	2 (3.7%)	4 (6.5%)	پنوموتوراکس
0/194	14 (25.9%)	10 (16.1%)	خونریزی ریوی
0/391	8 (14.8%)	13 (20.9%)	پنومونی وابسته به ونتیلاتور
0/098	3 (5.6%)	-	مجرای شریانی باز
0/363	1 (1.9%)	3 (4.8%)	خونریزی داخل بطنی

## بحث

علیرغم پیشرفتهای اخیر در استفاده از ترکیبات سورفکتانت در پیشگیری و درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان، هنوز بحث‌های بسیاری در این خصوص وجود دارد. اگرچه ترکیبات متفاوتی از سورفکتانت در دسترس است، طی مطالعات اخیر مشخص شده که سورفکتانت‌های طبیعی از کارایی بالاتری در کاهش میزان نشت هوای ریوی و مورتالیته نسبت به سورفکتانت‌های صناعی برخوردارند (۵). بدین جهت در حال حاضر، استفاده از این نوع سورفکتانت از مقبولیت بیشتری برخوردار است (۱).

در بازار دارویی ایران Curosurf و Survanta، سورفکتانت‌های مشتق از عصاره ریه خوک و گاو در دسترس است. مقایسه دو نوع سورفکتانت مذکور از نظر میزان عوارض پره‌ماچوریتی و سندرم دیسترس تنفسی در مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد.

بررسی اغلب مطالعات موجود حاکی از شیوع یکسان پنوموتوراکس طی درمان با این دو سورفکتانت است. هر چند طی مطالعه ما شیوع پنوموتوراکس در گروه تحت درمان با Curosurf بیشتر از Survanta بود (۵/۶٪ در مقابل ۳/۷٪)، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود که منطبق با نتایج

طی بررسی مقایسه‌ای در مطالعه حاضر، تفاوت قابل توجهی در کارایی دو نوع سورفکتانت Curosurf و Survanta در درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان بستری در بخش مراقبت ویژه بیمارستان شهدای تجریش مشاهده نشد و پیش‌آگهی نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی در دو گروه مشابه بود. هر چند محدودیت اصلی مطالعات گذشته‌نگر، عدم توانایی تقسیم تصادفی بیماران یا همسان‌سازی آنها از نظر متغیرهای مداخله‌گر است، مقایسه متغیرهای زمینه‌ای و مخدوش‌کننده بین دو گروه نوزادان تحت درمان با سورفکتانت Curosurf و Survanta حاکی از عدم وجود اختلاف مداخله‌کننده در نتایج حاصله از این مطالعه بوده است. از این منظر اختلاف معنی‌داری در سن حاملگی، نحوه زایمان، وزن تولد، آپگار دقیقه اول و جنس نوزادان در دو گروه مشاهده نشد. از آنجا که تأخیر زمانی کافی جهت دریافت کورتیکواستروئید پیش از زایمان، در کاهش میزان سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان نارس کمک شایانی می‌کند، شیوع دریافت کورتیکواستروئید پیش از تولد به عنوان یک متغیر مخدوش‌کننده بین دو گروه مقایسه شد، که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

۱۰٪ از بیماران گروه Survanta و ۸٪ از بیماران گروه Curosurf طی متآنالیز Fox و Sothinathan (۹) دچار خونریزی داخل بطنی شده بودند. اما شیوع آن طی مطالعه Speer (۸) در گروه تحت درمان با Curosurf کمی بالاتر بود (۳۵٪ در مقابل ۲۱/۲٪)؛ اما در هیچ یک از مطالعات موجود منطبق با مطالعه ما تفاوت معنی‌داری از این حیث بین دو گروه مشاهده نشد (۷ و ۹). تفاوت قابل توجه میزان بروز خونریزی داخل بطنی در مطالعه ما با سایر مطالعات ذکر شده می‌تواند ناشی از بالاتر بودن سن حاملگی و وزن تولد در مطالعه ما بوده باشد (در سن حاملگی و وزن پایینتر احتمال وقوع خونریزی داخل بطنی بالاتر می‌باشد).

سپسیس یکی از اساسی‌ترین علل موربیدیتی و مورتالیتی نوزادان نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی به شمار می‌رود. Speer (۸) نشان داد که طی درمان با Curosurf در مقایسه با Survanta سیتی‌سمی به ترتیب با شیوع ۳۶/۴٪ و ۲۷/۵٪ مشاهده می‌شود. در مطالعه ما نیز شیوع بالاتر پنومونی وابسته به ونتیلاتور در گروه تحت درمان با Curosurf دیده شد (۲۰/۹٪ در مقابل ۱۴/۸٪)، هر چند در هیچیک از دو مطالعه، اختلاف مشاهده شده به حد معنی‌دار آماری نرسید. قره‌باغی (۹) نیز به عدم وجود تفاوت در شیوع پنومونی وابسته به ونتیلاتور و سپسیس در دو گروه نوزادان اشاره نموده است.

هر چند استفاده از ونتیلاتور به عنوان یکی از مداخلات اصلی در درمان نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی است، پیشرفت‌های اخیر در دستگاه‌های ونتیلاتور، تأثیری بر شیوع بیماری‌های مزمن ریوی در این گروه از نوزادان نداشته و در برخی مطالعات با افزایش آنها همراه بوده است (۱۴-۱۱). از سوی دیگر باروترما و ترومای حجمی طی استفاده از ونتیلاتور باعث آسیب ریوی می‌گردد که این نکته به تنهایی یکی از علل مهم موربیدیتی در نوزادان نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی است (۱۷-۱۵). در نتیجه به نظر می‌رسد کاهش مدت زمان استفاده از ونتیلاتور، یکی از گام‌های مهم درمانی است. طی مطالعه Baroutis (۶)، نوزادانی که Curosurf دریافت کرده بودند، در مقایسه با دریافت‌کنندگان Survanta، مدت زمان کوتاهتری روی دستگاه تهویه مکانیکی قرار داشتند. قره‌باغی (۹) نشان داد که متوسط دوره زمانی انتوباسیون در گروه تحت درمان با Curosurf به طور معنی‌داری کمتر از Survanta است (۱/۸۰ ± ۳/۱۳ در مقابل ۲/۷ ± ۴/۰۶ روز؛  $p=0/05$ ). طی مطالعه Fuji (۱۰) نیز لوله تراشه در تعداد بیشتری از نوزادان در گروه Curosurf در مقایسه با گروه تحت درمان با Survanta ۴۸ ساعت پس از تولد (۱۳/۲۵ در مقابل

حاصل از مطالعات Baroutis (۶) و Ramanathan (۷) است. اما برخی از کارآزمایی‌های بالینی، بر کاهش میزان پنوموتراکس طی درمان با Curosurf اشاره کرده‌اند، همچون مطالعه Speer (۸) که در آن پنوتوراکس با شیوع دو برابر در گروه تحت درمان با Survanta مشاهده شده است (۱۲/۵٪ در مقابل ۶/۱٪). طی متآنالیز Fox و Sothinathan (۴) نیز شیوع پنوموتوراکس در ۱۱٪ از نوزادان تحت درمان با Survanta و ۶٪ از نوزادان تحت درمان با Curosurf گزارش شده است؛ هر چند اختلاف مشاهده شده در این دو مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در اکثر مطالعات موجود، شیوع خونریزی ریوی طی درمان با Survanta اندکی بیشتر از Curosurf بوده است ولی اختلاف مورد بحث در تمامی موارد از نظر آماری به حد معنی‌داری نرسیده است. در مطالعه Speer (۸) خونریزی ریوی در ۲/۵٪ از نوزادان گروه Survanta اتفاق افتاد؛ در حالی که هیچ یک از بیماران گروه Curosurf دچار این عارضه نشدند. در مطالعه حاضر نیز خونریزی ریوی در ۱۶/۱٪ از بیماران تحت درمان با Curosurf و ۲۵/۹٪ از بیماران تحت درمان با Survanta مشاهده شد. البته در مطالعات قره‌باغی (۹)، Ramanathan (۷) و Baroutis (۶) هیچ تفاوتی بین دو گروه گزارش نشده است.

Fuji و همکاران (۱۰) نشان دادند که شیوع PDA در نوزادان تحت درمان با Curosurf کمتر از نوزادان تحت درمان با Survanta است. طی مطالعه ما نیز ۵/۶٪ از نوزادان گروه Survanta دچار PDA شدند؛ در حالی که هیچ موردی از مجرای شریانی باز علامتدار در گروه Curosurf مشاهده نشد؛ هرچند این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود که از این نظر، با نتایج گزارش شده در متآنالیز Fox و Sothinathan (۴) منطبق بوده است. اما در مقابل Speer و همکاران (۸) شیوع ۵۴/۶٪ از PDA در گروه Curosurf و ۳۰٪ در گروه Survanta را گزارش کردند.

از سوی دیگر در اغلب مطالعات موجود شیوع مجرای شریانی باز در هر دو گروه تحت درمان با Curosurf و Survanta بین ۳۰ تا ۵۰٪ گزارش شده است که با ارقام مشاهده شده در مطالعه ما تفاوت چشمگیری دارد که شاید به علت وزن تولد و سن حاملگی بالاتر در این مطالعه و یا عدم دسترسی به دستگاه پرتابل اکوکاردیوگرافی در بیمارستان شهدای تجریش جهت تشخیص دقیق بیماری باشد. این نکته در خصوص تفاوت شیوع IVH در نوزادان مورد مطالعه ما نسبت به مطالعات مشابه خارجی نیز احتمالاً صادق است.

عدم مشاهده تفاوت در مدت زمان استفاده از رسپیراتور، طول مدت بستری در بیمارستان در گروه تحت درمان با Survantu به طور قابل توجهی کاهش یافته بود که همانطور که قبلاً ذکر شد، افزایش بروز بعضی عوارض در گروه Curosurf می‌تواند توجیه کننده این مسأله باشد، اما تغییری در میزان مورتالیتی دو گروه مشاهده نشد. البته طی سه مطالعه Ramanathan (۷)، قره‌باغی (۹) و Fuji (۱۰)، به طور مشخصی میزان نیاز به اکسیژن و متوسط فشار راه هوایی در نوزادان تحت درمان با Curosurf کمتر از Survantu بوده است که این خود نشان‌دهنده اکسیژناسیون بهتر نوزادان در این گروه درمانی است؛ تا حدی که برخی از این محققین بر اثرات بالینی کوتاه مدت بیشتر Curosurf در درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان پره‌ماچور نسبت به Survantu اشاره نموده‌اند (۱۰).

از محدودیتهای این مطالعه شامل کم بودن تعداد نوزادان مورد مطالعه بود. از طرفی محدودیتهای تهیه دارو و موجود نبودن دو نوع سورفکتانت مورد نظر در زمانهای مشخص جهت انجام کارآزمایی بالینی و بررسی آماری دقیقتر جهت مقایسه مناسبتر اثربخشی و عوارض دو دارو در شرایط کنترل شده و آینده‌نگر و صرفاً بررسی در یافته‌های موجود در پرونده می‌تواند از محدودیتهای عمده این مطالعه باشد که در مطالعات بعدی توصیه به رفع آن می‌شود. نتایج این مطالعه ممکن است کمکی در بهبود روند درمانی و انتخاب سورفکتانت در نوزادان مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی داشته باشد، چرا که با استفاده از سورفکتانت مناسب، عوارض حاصل از سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان پره‌ترم کاهش یافته و بی‌شک در کاهش موربیدیتی و مورتالیتی و همچنین هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم بیمار و سیستم درمانی نیز تأثیر بسزایی خواهد داشت.

### نتیجه‌گیری

در مجموع و بر اساس نتایج مطالعه ما، هر دو نوع سورفکتانت Curosurf و Survantu در کاهش موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از سندرم دیسترس تنفسی نوزادان کارآیی لازم و قابل قبول را داشته‌اند، گرچه پیشنهاد می‌شود متآنالیز با تعداد بیشتر و کارآزمایی بالینی جهت نتیجه‌گیری در خصوص کارآیی دو نوع سورفکتانت انجام گیرد.

۲۷/۶؛  $p=0/027$  و ۷۲ ساعت پس از تولد (۱۵/۲۵) در مقابل ۲۷/۸؛  $p=0/029$  خارج شده بود. اما در مطالعه ما طول مدت ونتیلیاسیون در هر دو گروه مطالعه یکسان بود.

هر چند کارآیی درمان در کنار کاهش عوارض حاصل از نارسایی و سندرم دیسترس تنفسی بسیار مطلوب نظر درمانگران است، توجه به هزینه‌های درمانی و بستری نیز از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. در این میان طول مدت بستری در بیمارستان یکی از معیارهای مهم هزینه است. در این مطالعه مشخص شد نوزادان تحت درمان با Survantu، ۷ روز کمتر از نوزادان تحت درمان با Curosurf در بیمارستان بستری شده بودند. علت این موضوع می‌تواند ناشی از بروز کمتر عوارضی همچون پنوموتوراکس، پنومونی‌های وابسته به رسپیراتور و یا خونریزیهای داخل بطنی در نوزادان تحت درمان بوده باشد. موارد فوق می‌توانند منجر به نیاز طولانیتر نوزاد به بستری در بیمارستان گردد. البته تفاوت‌های فوق کمتر از مقادیر قابل توجه آماری بوده است. از سوی دیگر با وجود هزینه بالای تهیه سورفکتانت، تکرار دوز آن هزینه بالایی را بر والدین بیمار و سیستم درمانی تحمیل می‌کند. طی این مطالعه علی‌رغم نبود اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه، بیماران گروه Survantu بیشتر به تکرار دوز سورفکتانت نیاز داشتند (۲۰/۴٪ در مقابل ۱۴/۵٪) که منطبق با نتایج حاصل از متآنالیز Fox (۹) (۵۳٪ در مقابل ۳۷٪) و Speer (۸) (۴۰٪ در مقابل ۱۸/۲٪) بود.

بی‌شک مهمترین معیار مورد بررسی در این مطالعه مقایسه میزان مورتالیتی بین دو گروه مورد مطالعه بوده است که البته تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه مشاهده نشد و این نکته منطبق با نتایج مطالعه Fuji (۱۰)، قره‌باغی (۹) و متآنالیز Fox (۴) است. اما Speer (۸) معتقد است که مورتالیتی در نوزادان تحت درمان با Curosurf کمتر از Survantu است، چرا که در مطالعه وی میزان مرگ و میر به ترتیب ۳٪ و ۱۲/۵٪ بود، گرچه مرگ و میر تابع عوامل متعددی بوده که تجویز سورفکتانت تنها یکی از عوامل تأثیرگذار می‌باشد.

در مطالعه ما مشخص شد که تفاوت معنی‌داری بین عوارض مشاهده شده در نوزادان تحت درمان با دو نوع سورفکتانت وجود ندارد؛ هر چند شیوع برخی عوارض مانند خونریزی ریوی در گروه Curosurf کمتر و یا بروز برخی عوارض همچون پنوموتوراکس، پنومونی‌های وابسته به ونتیلیاتور، و خونریزی داخل بطنی، در گروه سوروانتا کمتر بوده ولی این تفاوتها از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. همچنین علی‌رغم

### REFERENCES

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. *Neonatology* 2010;97(4):402-17.

2. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 9<sup>th</sup> ed. Mosby:2011.
3. Fujiwara T, Adams FH. Surfactant for hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1980;66(5):795-8.
4. Fox GF, Sothianthan U. The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: A review of the evidence. *Infant* 2005;1(1):8-12.
5. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000144.
6. Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papatoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatrics* 2003;162(7-8):476-80.
7. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatology* 2004;21(3):109-19.
8. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L, et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72(1):F8-13.
9. Gharehbaghi MM, Sakha SH, Ghojzadeh M, Firoozi F. Complications among premature neonates treated with beractant and poractant alfa. *Indian J Pediatr* 2010;77(7):751-4.
10. Fujii AM, Patel SM, Allen R, Doros G, Guo CY, Testa S. Poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 2010;30(10):665-70.
11. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992;90(5):663-8.
12. Bancalari E, del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 2001;80 (Suppl 1):7-13.
13. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000;105(6):1194-201.
14. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(1):F33-5.
15. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993;21(1):131-43.
16. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42(3):348-55.
17. 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):137-42