نتایج درمانی مصرف سورفاکتانت در بیماران مبتلا به بیماری غشاء هیالن در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بیمارستان حضرت علی اصغر(ع) در مدت یکسال

دکتر فاطمه نیری، فوق‌تخصص نوزادان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر هادی سماعی، فوق‌تخصص نوزادان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

The Results of Treating "Hyaline Membrane Disease" with Surfactant During 1 Year at Ali-Asghar Hospital's Neonatal Intensive Care Unit"

ABSTRACT

The routine intake of surfactant as a part of HMD (Hyaline Membrane Disease) treatment had significant effect on the prognosis of premature neonates. But since in our country this drug is not widely and routinely used, and there are not records about its use, we decided to make good on this shortcoming through a retrospective study.

During 1 year, 54 neonates with HMD were admitted in Ali-Asghar's NICU, 30 of them had gestational age of less than 34 weeks and for 15 cases, surfactant was used.

The results of treating this group were then compared with another group of neonates, who were not given this drug.

From a statistical point of view, mortality, the lenght of the period in which the respirator was used, the use of high pressure in respirator, pneumothorax and pulmonary hemorrhage in neonates under treatment with surfactant was significantly less than those of the other group.

Key Words: **Hyaline membrane disease; Surfactant therapy; Neonatal intensive care unit; Tehran**

چکیده

مصرف روتین سورفاکتانت به عنوان جزئی از درمان بیماری غشاء هیالن یا سندرم دیسترس نوزادان از ۱۹۹۰، تأثیر چشمگیری روی سرنوشت نوزادان نارس داشته است. اما از آنجا که در کشور ما این دارو به صورت گسترده و روتین استفاده نمی‌شود و نتایج مصرف آن انتشار نیافته است، ما بر آن شدیم که در طی یک مطالعه گذشته‌نگر، اینکار را انجام دهیم. در طی یکسال، ۵۴ مورد بیماری غشاء هیالن در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) بستری شدند که ۳۰ نفر از آنها سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته داشتند و برای ۱۵ نفر از آنها سورفاکتانت تهیه و استفاده گردید. نتایج درمانی این گروه، با گروه دیگر که دارو را دریافت نکرده بودند، مقایسه شد.

از نظر آماری، مرگ و میر، طول مدت استفاده از رسپیراتور، شیوع پنوموتوراکس و خونریزی ریه، و استفاده از فشارهای بالا در رسپیراتور به طور معنی‌داری در نوزادان تحت درمان با سورفاکتانت کمتر بوده است.

واژه‌های کلیدی : بیماری غشاء هیالن؛ درمان با سورفاکتانت؛ بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان؛ تهران

مقدمه

از دهۀ ۱۹۶۰، مصرف سورفاکتانت به عنوان یکی از راههای درمانی بیماری غشاء هیالن، امتحان شد و به نظر می‌آمد که نور امیدی برای کشنده‌ترین بیماری نوزادان نارس، پیدا شده است(۱). اما در ابتدا نتایج خیلی درخشان نبود. به تدریج با تکمیل ساخت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-03]

انواع جدید صناعی و نهایتاً نوع نیمه صناعی آن، تحول جدی در سرنوشت اینگونه نوزادان رخ داد و تا به امروز که مصرف آن به طور گسترده‌ای در بخشهای مراقبت ویژهٔ نوزادان، رایج گشته و حتی به صورت پروفیلاکسی در بعضی از مراکز مصرف می‌شود(۵،۴،۲)، هیچگونه آثار و عوارض سوء در درازمدت از آن گزارش نگردیده است(۳،۲).

در واقع، حداقل دو عامل کمبود ساخت سورفاکتانت به علت نارسی و نیز نارسی ساختمان ریه در ایجاد بیماری غشاء هیالن مؤثر شناخته شده‌اند که منجر به اتلکتازی ریه نوزاد نارس و عدم هواگیری آن می‌شوند. نهایتاً منجر به دیسترس تنفسی تقریباً بلافاصله بعد از تولد یا حداکثر چند ساعت بعد شده و در صورت عدم درمان و اقدام مناسب، می‌تواند به سمت نارسایی تنفسی و مرگ پیش برود. سورفاکتانت که در پنوموسیتهای تیپ II ریه ساخته می‌شود، یک ترکیب پیچیدهٔ لیپوپروتئینی می‌باشد که شامل ۸۰-۷۰٪ فسفولیپید، ۱۰٪ پروتئینهای مختلف و ۱۰٪ لیپیدهای طبیعی (عمدتاً کلسترول) می‌باشد. عمدهٔ فسفولیپیدهای آن را فسفاتیدیل کولین (لسیتین) تشکیل می‌دهد و بقیه شامل فسفاتیدیل گلیسرول، فسفاتیدیل اینوزیتول و فسفاتیدیل اتانول آمین است. مقدار ذخیرهٔ سورفاکتانت در نوزاد ترم بعد از تولد حدود ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن نوزاد است، در حالیکه در نوزاد نارس مبتلا به RDS (Respiratory distress syndrom) یا همان بیماری غشاء هیالن، ۱۰-۲ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن نوزاد می‌باشد و ۵-۳ روز طول می‌کشد که به حد نوزاد ترم برسد(۲). این دارو که مصرف آن لزوماً باید در دقایق و ساعات اول زندگی صورت گیرد، علاوه بر آن که کشش سطحی را در داخل آلوئول‌ها کاهش می‌دهد، باعث کاهش Opening pressure، افزایش حجم حداکثر ریه در حداکثر فشار و FRC[1] و نیز ثبات در حین deflation شده، کمپلیانس ریه را افزایش می‌دهد(۴،۲) و به این ترتیب اکسیژناسیون را در سطح آلوئول ـ مویرگ بهبود می‌بخشد. مصرف سورفاکتانت، علاوه بر بهبود اکسیژناسیون بیمار، عوارض کشنده بیماری غشاء هیالن مانند پنوموتوراکس و خونریزی داخل مغزی را کاهش می‌دهد(۵،۴،۳،۲)، به نحوی که امروزه مصرف آن همراه با مصرف قبل از تولد دگزامتازون (یا بتامتازون) توسط مادر در زایمانهای زودرس، و نیز رژیمهای مناسب رسپیراتور و البته با درمانهای جدیدتر نظیر رسپیراتورهای با فرکانس بالا، دیگر بیماری غشاء هیالن کشنده بحساب نمی‌آید و پیش‌آگهی این بیماران صرفاً بسته به سن حاملگی و وزن تولد آنهاست.

روش و مواد

ابتدا با استفاده از دفتر آمار بخش، لیست کامل و شمارهٔ پروندهٔ نوزادان مبتلا به دیسترس تنفسی در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) از ابتدای دی ۷۵ لغایت آذر ۷۶ استخراج گردید. سپس با مراجعه به بایگانی، پرونده‌ها مطالعه گردید و از میان آنها، مواردی را که تشخیص نهایی «بیماری غشاء هیالن یا سندرم دیسترس تنفسی نوزادان» داشتند، جدا گردید که مجموعاً ۵۴ پرونده را شامل می‌شد. آنگاه از میان این ۵۴ پرونده، بیمارانی که مبتلا به دیسترس تنفسی شدید بودند، (یعنی نیاز به تهویه کمکی داشتند)، جداگشتند. از میان گروه اخیر نیز ۵ بیمار که سن حاملگی بالای ۳۴ هفته و وزن بالای ۲۵۰۰ گرم داشتند کنار گذاشته شدند و به این ترتیب ۳۰ بیمار نارس زیر ۳۴ هفته و کمتر از ۲۵۰۰ گرم که مبتلا به RDS شدید با نیاز به رسپیراتور بودند، باقی ماندند. بر طبق مندرجات پرونده‌ها، برای ۱۵ نفر از این بیماران سورفاکتانت تهیه و تجویز شده بود (گروه S^+)، و ۱۵ بیمار دیگر، بدون مصرف این دارو، تحت درمانهای ساپورتیو دیگر قرار گرفته بودند (گروه S^-).

اطلاعات استخراج شده و درمانی دو گروه به جداول مادر انتقال یافت و از طریق محاسبات آماری نظیر χ^2، آنالیز واریانس و آزمون T، روی اطلاعات، تجزیه و تحلیل بعمل آمد که نتایج را ملاحظه خواهید فرمود. قابل ذکر است که ملاک استفاده از دارو در این بیماران، صرفاً دسترسی به دارو به علاوهٔ نیاز به ونتیلاتور بوده است. به این ترتیب که برای هر نوزاد نارسی که با عنوان و تشخیص RDS در بخش پذیرش شده بود، نسخهٔ سورفاکتانت نوشته شده و به والدین داده می‌شد. در نتیجه، اگر والدین توانایی مالی تهیهٔ آن را داشته‌اند، یا نوزاد در ساعاتی پذیرش شده بود که امکان تهیه دارو از داروخانه‌ها وجود داشته است، دارو تهیه می‌شده و به نوزاد تجویز می‌شده است. نکته دیگر آنکه دارو صرفاً برای نوزادانی تجویز شده که باید به دلیل نارسایی تنفسی، اینتوبه شده و تحت حمایت تهویه کمکی قرار گیرند و به هیچ نحو، نوزادان، صرفاً برای دریافت دارو، لوله‌گذاری تراشه نمی‌شده‌اند. نکته آخر این است که سورفاکتانت تجویز شده عمدتاً از نوع Exosurf بوده و از راه تراشه به داخل ریه‌ها و توسط فشار دمی مثبت ونتیلاتور پاشیده شده است. نیم ساعت بعد از تجویز دارو اندازه‌گیری گازهای خون بعمل آمده است

1- Functional Residual Capacity

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-03]

و دو ساعت و ۶ ساعت بعد از تجویز، عکس ریه (CXR) گرفته شده است. در تمام مدت استفاده از رسپیراتور، نوزاد توسط پالس اکسی‌متری دنبال می‌شده و تحت نظر بوده است. اندازه‌گیری گازهای خونی در دفعات بعد برحسب وضعیت نوزاد و بر اساس نیاز انجام می‌شده است و تمام اطلاعات مربوط به گازهای خونی و تنظیم رسپیراتور برای همه نوزادان دو گروه روی چارتهای مخصوص ثبت می‌شده است.

یافته‌ها

نتایج بدست آمده از مطالعه در جدول‌های زیر نشان داده شده‌اند.

جدول ۱ـ نتایج آماری کل بیماران مبتلا به بیماری غشاء هیالن بستری در NICU علی‌اصغر(ع) برحسب نیاز یا عدم نیاز به تهویه کمکی از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷۶

متغیر / وضعیت	دختر	پسر	جمع	ابتلا به عفونت بیمارستانی	فوت	پنوموتوراکس	تجویز سورفاکتانت
تحت رسپیراتور (٪)	۱۳ (٪۳۷/۱)	۲۲ (٪۶۲/۸)	۳۵ (٪۱۰۰)	۲۰ (٪۵۷/۱)	۱۵ (٪۴۲/۸)	۹ (٪۲۵/۷)	۱۵ (٪۴۲/۸)
بدون نیاز به رسپیراتور (٪)	۸ (٪۴۲/۱)	۱۱ (٪۵۷/۸)	۱۹ (٪۱۰۰)	۰ (—)	۰ (—)	۰ (—)	۰ (—)
جمع (درصد)	۲۱ (٪۳۸/۸)	۳۳ (٪۶۱/۱)	۵۴ (٪۱۰۰)	۲۰ (٪۳۷)	۱۵ (٪۲۷/۷)	۹ (٪۱۶/۶)	۱۵ (٪۲۷/۷)

جدول ۲ـ فراوانی سن نوزاد هنگام پذیرش برحسب دریافت سورفاکتانت در بیماران کمتر از ۳۴ هفته و کمتر از ۲۵۰۰ گرم مبتلا به RDS و تحت رسپیراتور در NICU بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷۶

دریافت سورفکتانت / سن نوزاد	<۲۴hr	۲۴-۴۷ ساعت	۴۸-۷۱ ساعت	۷۲-۹۶ ساعت	جمع
S^+	۱۳	۲	۰	۰	۱۵
S^-	۱۰	۴	۰	۱	۱۵

جدول ۳ـ فراوانی مرگ و میر در دو گروه S^+ و S^- برحسب وزن تولد در بیماران کمتر از ۲۵۰۰ گرم و زیر ۳۴ هفته مبتلا به RDS شدید و زیر رسپیراتور در NICU حضرت علی‌اصغر (ع) از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷۶

دریافت سورفاکتانت / وضعیت حیات / وزن تولد (گرم)	گروه S^+			گروه S^-			جمع
	زنده	فوت شده	جمع	زنده	فوت شده	جمع	
< ۹۹۹	۱	۱	۲	۰	۳	۳	۵
۱۰۰۰-۱۴۹۹	۳	۲	۵	۲	۳	۵	۱۰
۱۵۰۰-۱۹۹۹	۵	۱	۶	۱	۳	۴	۱۰
۲۰۰۰-۲۴۹۹	۲	۰	۲	۱	۲	۳	۵
جمع	۱۱	۴	۱۵	۴	۱۱	۱۵	۳۰

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-03]

جدول ٤ـ فراوانی سن حاملگی نوزادان به هفته برحسب دریافت سورفکتانت در بیماران کمتر از ۲۵۰۰ گرم و زیر ۳٤ هفته مبتلا به RDS و تحت رسپیراتور در NICU بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷٦

سن حاملگی / دریافت سورفکتانت	< ۲۸ هفته	۲۹ـ۳۱ هفته	۳۲ـ۳۴ هفته	جمع
S^+	۰	۱۰	۵	۱۵
S^-	۲	۵	۸	۱۵
جمع	۲	۱۵	۱۳	۳۰

جدول ۵ـ متوسط وزن تولد (گرم) و سن حاملگی (هفته) برحسب دریافت سورفاکتانت و نیز در کل بیماران مبتلا به RDS بستری در NICU علی‌اصغر(ع) از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷٦

	متوسط وزن تولد	متوسط سن حاملگی
گروه S^+	۱۴۹۹/۲ گرم	۳۰/۳ هفته
گروه S^-	۱۵۱۳/۳ گرم	۲۹/۹۳ هفته
کل مبتلایان به RDS	۱۶۷۲/۷ گرم	۳۱/۰۳ هفته

جدول ٦ـ توزیع فراوانی و درصد فراوانی جنس نوزادان و وضعیت حیات و ابتلا به پنوموتوراکس عفونت بیمارستانی و خونریزی ریه در دو گروه دریافت کننده سورفاکتانت و بدون دریافت سورفاکتانت در نوزادان زیر ۳٤ هفته و کمتر از ۲۵۰۰ گرم مبتلا به RDS شدید تحت رسپیراتور بستری در NICU حضرت علی‌اصغر(ع) از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷٦

دریافت سورفاکتانت	دختر	پسر	جمع	فوت شده	ابتلا به پنوموتوراکس	ابتلا به عفونت بیمارستانی	ابتلا به خونریزی‌ریه
گروه S^+	۵ (٪۳۰)	۱۰ (٪۷۰)	۱۵ (٪۱۰۰)	۴ (٪۲۶/۶)	۳ (٪۲۰)	۱۰ (٪۶۶/۶)	۱ (٪۶/۶)
گروه S^-	۷ (٪۴۶/۶)	۸ (٪۵۳/۳)	۱۵ (٪۱۰۰)	۱۱ (٪۷۳/۳)	۶ (٪۴۰)	۶ (٪۴۰)	۵ (٪۳۳/۳)
جمع	۱۲ (٪۴۰)	۱۸ (٪۶۰)	۳۰ (٪۱۰۰)	۱۵ (٪۵۰)	۹ (٪۳۰)	۱۶ (٪۵۳/۳)	۶ (٪۲۰)

جدول ۷ـ مقایسه میانگین peak inspiratory pressure و positive end expiratory pressure در روزهای اول و دوم پذیرش و طول مدت استفاده از رسپیراتور در دو گروه دریافت کننده و بدون دریافت سورفاکتانت در نوزادان زیر ۳٤ هفته و کمتر از ۲۵۰۰ گرم مبتلا به RDS شدید تحت رسپیراتور بستری در NICU حضرت علی اصغر (ع) از اول دی ۷۵ لغایت آذر ۷٦

دریافت سورفکتانت	میانگین روز اول (میلی‌متر جیوه)	میانگین روز اول (میلی‌متر جیوه)	میانگین روز دوم (میلی‌متر جیوه)	میانگین روز دوم (میلی‌متر جیوه)	میانگین طول مدت (میلی‌متر جیوه)
S^+	۱۷/۶۹	۵/۲۷	۱۸/۱	۴/۸	۴/۶ روز
S^+	۲۳/۴	۵/۵	۲۳/۵۲	۵/۳۶	۱۰/۸ روز

بحث

از میان بیماران ارجاع شده مبتلا به RDS جمعاً حدود ۶۱٪ پسر و ۳۸/۸٪ دختر بوده‌اند که با آمار کتب کلاسیک در مورد ابتلا بیشتر پسرها به RDS مطابقت دارد(۲) (جدول ۱).

از ۵۴ مورد مبتلایان به RDS، ۳۰ نفر (٪۵۶) سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته و وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشته‌اند که آنهم با انتظارات ما مبنی بر شیوع بیشتر این بیماری در سنین حاملگی زیر ۳۴ هفته تطبیق می‌کند(۱،۲). متوسط سن حاملگی در کل مبتلایان به RDS پذیرش شده، ۳۱/۰۳ هفته و وزن متوسط تولد آنها ۱۶۷۳/۷ گرم بوده است. همچنین متوسط (میانگین) سن حاملگی در مبتلایان به RDS شدید زیر ۳۴ هفته و زیر ۲۵۰۰ گرم که نیاز به رسپیراتور پیدا کرده‌اند، در گروه سورفاکتانت (S^+)، ۳۰/۳ هفته و در گروه S^-، ۲۹/۹۳ هفته است و به همین ترتیب میانگین وزن تولد در گروه S^+، ۱۴۹۹/۲ گرم و در گروه S^-، ۱۵۱۳/۳ گرم می‌باشد (جدول ۵) که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن حاملگی و وزن تولد وجود ندارد.

۱۵ نفر (حدود ۲۷٪) از کل مبتلایان فوت شده‌اند. در حالیکه هیچ موردی از مرگ و میر، ابتلا به عفونت بیمارستانی و پنوموتوراکس در میان مبتلایان به RDS که زیر رسپیراتور نرفته‌اند (با هر وزن و سن حاملگی) دیده نمی‌شود، در مبتلایان به RDS شدید که زیر رسپیراتور رفته‌اند (با هر وزن و سن حاملگی)، مجموعاً ۴۲/۸٪ (جدول ۱) فوت شده‌اند. از آنجا که از سایر بیمارستانها در ایران، آماری در این زمینه در دست نیست، نمی‌توانیم مقایسه‌ای بعمل آوریم. از طرفی دیگر به علت آنکه در کتب کلاسیک نوزادان (۱،۲)، پروگنوز و مرگ و میر مبتلایان به این بیماری را صرفاً در ارتباط با سن حاملگی و وزن تولد می‌دانند، بنابراین آمار بدست آمده، احتمالاً نمی‌تواند با آمار خارجی مقایسه شود، زیرا عوامل بسیار متعدد دیگری در کشور ما بر سرنوشت این نوزادان تأثیر دارد، از

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-03]

جمله : چگونگی امکانات اتاقهای زایمان و بخشهای مراقبت از نوزادان، چگونگی کیفیت پرستاری از آنها و چگونگی امکانات انتقال آنها به مراکز مجهزتر.

به همین نحو در بیماران با RDS شدید تحت رسپیراتور، ۹ نفر (۲۵/۷٪) پنوموتوراکس کرده‌اند که هم جزء عوارض RDS است و هم از عوارض استفاده از رسپیراتور (جدول ۱).

بیماران مبتلا به RDS شدید زیر ۳۴ هفته و زیر ۲۵۰۰ گرم که مجبور به استفاده از رسپیراتور در آنها شدیم، جمعاً ۳۰ نفر بودند که برای ۱۵ نفر از آنها یک دوز سورفاکتانت تزریق گردید. همانگونه که مشاهده می‌شود (جدول ۵) در گروه S^+، ۴ مورد (۲۶/۶٪) فوت کرده‌اند در حالیکه در گروه S^-، ۱۱ مورد فوت (۷۳/۳٪) مشاهده می‌شود و به این ترتیب ارتباط معنی‌داری بین دو گروه مشاهده می‌شود ($P<0/05$). همچنین، در گروه S^+، ۳ مورد (۲۰٪) پنوموتوراکس و ۱ مورد (۶/۶٪) خونریزی ریه مشاهده می‌شود که در برابر ۶ مورد (۴۰٪) پنوموتوراکس و ۵ مورد (۳۳/۳٪) خونریزی ریه در گروه S^-، تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ($P<0/005$). این دقیقاً مزیتهایی است که در کتب کلاسیک نوزادان و مقالات متعدد (۱،۲،۳،۴،۵،۶) به آنها اشاره شده است و حتی کاهش ۵۰-۴۰٪ در مورتالیتی ناشی از RDS را به صورت کلی (با هر وزنی) ذکر کرده‌اند(۳).

بعلاوه با نگاه به جدول ۶ که مقایسه‌ای بین میانگینهای فشارهای مثبت بکار رفته شده در رسپیراتور در روزهای اول و دوم در دو گروه می‌باشد، در می‌یابیم که در گروه S^+، برای باز شدن ریه، فشارهای پایین‌تر لازم بوده است و در نتیجه فشار متوسط راههای هوایی (MAP) کمتر بوده که این خود از وارد آمدن باروتروما به ریه‌ها و عوارض آن جلوگیری می‌کند، در حالیکه در گروه S^-، فشارها به طور معنی‌داری بالاتر است ($P<0/05$) که در منابع خارجی نیز ذکر شده است(۲،۴). همچنین طول مدت استفاده از رسپیراتور در گروه S^-، تقریباً ۲ برابر گروه S^+ است (۱۰/۸ روز در برابر ۴/۶ روز)، که این امر به معنی عوارض هرچه بیشتر مربوط به رسپیراتور، از قبیل عفونت بیمارستانی، وقوع بیماری مزمن ریوی، عوارض و اختلالات مربوط به طنابهای صوتی و غیره، می‌باشد.

مراجعه به جدول ۴ نشان می‌دهد که استفاده از سورفاکتانت به نحو چشمگیری شانس حیات را در همه گروههای وزنی افزایش داده است؛ به عنوان مثال در وزنهای کمتر از ۹۹۹ گرم، در گروه S^-، هیچکدام زنده نمانده‌اند. در حالیکه در گروه S^+، ۵۰٪ زنده مانده‌اند و به همین نحو در سایر گروهها، تا جایی که در وزنهای بین ۲/۵-۲ کیلوگرم، گروه S^+ صددرصد شانس حیات پیدا کرده‌اند. در حالیکه در گروه S^-، فقط $\frac{1}{3}$ نوزادان زنده مانده‌اند.

باتوجه به اینکه بیشترین وبهترین زمان تأثیر دارو در ساعات اولیه بعد از تولد است (۲،۳،۴) و نیز از آنجا که دارو گران می‌باشد، بیشترین موارد تجویز سورفاکتانت (۱۳ مورد) در ۲۴ ساعت اول تولد صورت گرفته و فقط ۲ مورد در ۲۴ ساعت دوم عمر تجویز شده است (جدول ۲).

منابع

1- Avery Gordon B; Fletcher MA. Neonatology. 4th ed. B Lippincott company Philadelphia. 1994; p 429-38.

2- Fanaroff AA; Martin RJ. Neonatal Perinatal medicine. 6th ed. Mosby - year book. st. louis. 1997; p 991-1008, 1018-1028.

3- Goldsmith J. P; Karotkin EH. Assisted ventialtion of the neonate. 3th ed. W.B. sauders company. Philadelphia. 1996; p 305-326.

4- Kattwinkel J. Surfactant: Evolving issues. Clin Perinatol. 1998 Mar. 25(1); 17-31.

5- Klaus MH; Fanaroff AA. Care of high risk neonate. 4th ed. W.B. Saunders company. Philadelphia. 1993; p 238-244.

6- Roberton NRC. A manual of neonatal intensive care. 3rd ed. Edward Arnold. London. 1993; p 95-96.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-03]