

تأثیر تهویه مصنوعی نوسانی با فرکانس بالا در نارسایی شدید تنفسی نوزادان

دکتر فیروزه نیلی، استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

High Frequency Oscillatory Ventilation in Severe Respiratory Failure

ABSTRACT

Despite improvement of mechanical ventilation devices for infants, Lung injury still causes morbidity and mortality in many cases. To determine the effect of high frequency oscillatory ventilation (HFOV) in infants with severe respiratory failure, ten neonates were evaluated prospectively. Mean gestational age of these patients was 35 weeks and alveolar-arterial oxygen gradient (A-aDo₂) and the ratio of arterial to alveolar oxygen pressure (a/A) immediately before HFO were 610 torr and 0.072 respectively. These neonates were received inspired oxygen concentration of > 95% with a mean airway pressure of 12 cm H₂O by conventional mechanical ventilation.

The A-aDo₂ and a/A after 6 and 24 hrs on HFO was not significant in those infants who survived compared with those who died.

Comparison of 3 alive neonates with 7 death, demonstrate that pulmonary hypoplasia, HMD accompanied with asphyxia, congestive heart failure with pneumonia are associated with poor outcome.

The mean a/A ratio during 24hrs of HFO in the alived HMD group was 0.75 compared with 0.25 in those who died. It is possible that we can use this as a prognostic factor in survival.

In this study, the positive effect of HFOV was demonstrated in those with no predisposing factors such as pulmonary hypoplasia, congestive heart failure, pneumonia and asphyxia.

Key Words: Respiratory failure; Respiratory distress syndrome ; High frequency ventilation

چکیده

۶۱۰ و ۷۲٪ محاسبه شد. این نوزادان از طریق دستگاه معمولی (CV)، غلظت اکسیژن بالای ۹۵٪ و متوسط فشار راه هوایی بیش از ۱۲ سانتیمتر آب دریافت کرده بودند. مقایسه A-a DO₂ و a/A قبل و بعد از رفتن روی HFOV در دو گروه مرده و زنده، همچنین فاکتورهایی مانند سن جنینی، وزن تولد و سن بعد از تولد در دو گروه، تفاوت آماری مهمی را نشان ندادند. سه نوزاد زنده مانده دچار سندرم دیسترس تنفسی نوزاد

علی‌رغم پیشرفت دستگاههای تهویه مکانیکی نوزادان، هنوز آسیب ناشی از تهویه مصنوعی به ریه یک علت مهم بیماریزایی و مرگ می‌باشد. به منظور تعیین اثر دستگاه تنفس مصنوعی با فرکانس بالا (HFOV) در نارسایی شدید تنفسی، تعداد ده نوزاد بصورت آینده‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط سن جنینی نوزادان حدود ۳۵ هفته و گرادیان اکسیژن آلوئولوآرتریال (A-aDO₂) و نسبت اکسیژن آرتریال به آلوئولار (a/A) درست قبل از رفتن به روی HFO به ترتیب

شد، ضمن بررسی کفایت HFO در نارسایی شدید تنفسی نوزادان، جایگاه کاربردی و مساعد این تکنیک، روشن و عوامل پروگنوستیک مؤثر در پاسخ درمانی مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

تعداد ده نوزاد که با میزان فشار متوسط راه هوایی بالاتر از ۱۲ سانتی‌متر آب و غلظت FiO_2 ۱۰۰٪ اکسیژن با ونتیلاتور معمولی (CV)، همچنان دچار نارسایی تنفسی بودند و معیار گازهای خون آنها $pH \leq 7.2$ ، $PCO_2 \geq 60$ و $PO_2 \leq 50$ بود، تحت درمان HFOV قرار گرفتند.

دستگاه HFOV به کار برده شده مدل ۳۱۰۰ Seuser Medics Corp و تنظیم آن بصورت زیر بود:

درصد غلظت اکسیژن FiO_2 بالای ۹۵٪، فرکانس تهویه H₃ ۱۵-۱۰ و درصد زمان دم ۳۳-۵۰ و فشار متوسط راه هوایی (Paw) بالاتر از MAP دستگاه CV برحسب PaO_2 ، دامنه فشار ΔP با مشاهده انتقال ارتعاش به کشاله ران و برحسب گازهای خون.

متغیرهای دستگاه طوری تنظیم شدند که همواره اندکس‌های گازهای خون در حد مناسب، $pH > 7.25$ و $PaO_2 = 50-80$ میلی‌متر جیوه و $PaCO_2 = 35-50$ میلی‌متر جیوه حفظ شود.

در اکسیژناسیون پایین، ابتدا از افزایش Paw و ندرتاً از افزایش ΔP استفاده شد. برای بهبود تهویه، ابتدا به افزایش ΔP و در صورتی که به حداکثر ΔP پاسخ نمی‌داد، به کاهش فرکانس و پس از آن افزایش زمان دم اقدام می‌شد. گازهای خون قبل از HFO و در زمان‌های ۶ و ۲۴ ساعت بعد از انتقال روی HFO و یا در هر زمان که مورد بالینی داشت اندازه‌گیری شدند. اطلاعات بدست آمده از پرسشنامه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۱۰ نوزاد مبتلا به نارسایی شدید تنفسی که به درمان CV پاسخ خوبی نداده بودند و به HFOV منتقل شدند، ۷ نفر فوت و ۳ نفر زنده ماندند. متوسط سن جنینی، وزن، سن نوزاد و مقادیر متغیرهای ونتیلاتور قبل از رفتن روی HFOV

(RDS) بودند و از ۷ نوزاد فوت شده، همگی دارای فاکتور زمینه‌ای بوده که ۴ نفر RDS به همراه آسفکسی، دو نفر نارسایی قلبی و پنومونی و یک مورد هیپوپلازی ریه داشتند. با توجه به اینکه متوسط نسبت a/A در ۲۴ ساعت اول از شروع HFO در گروه زنده مبتلا به RDS، ۰/۷۵ و در گروه فوت‌شده، ۰/۲۵ بود این نسبت را می‌توان به عنوان یک عامل پروگنوستیک مطرح کرد.

در این مطالعه محدود، تأثیر مثبت HFOV در گروه فاقد فاکتور زمینه‌ای مشاهده گردید، ولی در گروهی که فاکتورهای مانند هیپوپلازی ریه، نارسایی قلب و پنومونی و آسفکسی داشتند، تأثیر چندانی مشاهده نشد.

مقدمه

علی‌رغم پیشرفت در مراقبتهای تنفسی (۱) و تکمیل دستگاههای تهویه مکانیکی نوزادان از سال ۱۹۵۰ (۲)، آسیب ناشی از تهویه مصنوعی به ریه یک علت مهم بیماریزایی و مرگ می‌باشد. نشان داده شده است که حجم جاری زیاد در تهویه نوزاد، نقش اساسی در مکانیسم این آسیب دارد. وجود فشار بالا در راههای هوایی در صورت محدود بودن حجم جاری، آسیب چندانی وارد نمی‌کند. استفاده از تهویه با فرکانس بالا (HFV) در مدل‌های حیوانی در مورد سندرم دیسترس تنفسی (RDS) نوزادان و بالغین، سبب جلوگیری از آسیب ریه با بکارگیری از حجم جاری محدود شده است (۱). بر طبق گزارشات موجود، تهویه مصنوعی نوسانی با فرکانس بالا (HFOV) سبب کاهش نیاز بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی پایدار جنینی (PPHN) به اکسیژناسیون غشایی خارجی (ECMO) و نیز موجب کاهش شیوع سندرم نشست هوا (ALS) در RDS نوزاد شده ولی شدت و شیوع دیسپلازی برونکوپرلمونر و همچنین مورتالیتی را در کل تغییری نداده است (۳).

با توجه به مطالعات ضد و نقیض (۱۳-۴) و گزارشاتی از اثرات جانبی این نوع تهویه، مانند خونریزی داخل بطنی (LVH) درجه ۳ و ۴ ولوکومالاسی دور بطن و افزایش سندرم نشست هوا و همچنین موفقیت‌های اخیر استراتژی‌های درمانی در اتساع مناسب ریه، با بکارگیری فشار متوسط راههای هوایی (MAP) بالاتر (۳،۴)، در این مطالعه سعی

جدول ۱- خصوصیات بپازان و مقادیر متغیرهای ونتیلاتور (متوسط، انحراف معیار و دامنه تغییرات) قبل از HFO

متغیر	زنده (۳ نفر)	مرده (۷ نفر)
سن جنینی (هفته)	۳۵ ± ۶/۴	۳۵/۱۴ ± ۲/۲۸
وزن (کیلوگرم)	۲/۵۳ ± ۱/۰۱	۲/۳ ± ۰/۳
A-a DO ₂ . CV	۶۱۱/۳۳ ± ۱۶/۸۶	۶۰۹/۷۱ ± ۱۰/۸۷
a/A. CV	۰/۰۶ ± ۰/۰۰۵	۰/۰۷ ± ۰/۰۴
سن شروع HFO (روز)	۳/۵ (۲-۳)	۳/۲ (۱-۷)
متوسط فشار راه هوایی (سانتی متر آب)	۱۳/۳ (۲۲-۲۵)	۱۳/۱ (۲۱-۲۵)
سرعت دستگاه	۷۵ (۷۰-۷۹)	۷۳ (۵۰-۱۲۵)
غلظت اکسیژن %	۹۸/۳ (۹۵-۱۰۰)	۹۹/۲ (۹۵-۱۰۰)
PEEP (سانتی متر آب)	۴/۶ (۴-۵)	۴/۲ (۳-۶)
PIP (سانتی متر آب)	۲۳/۶ (۲۲-۲۵)	۲۳/۵ (۲۰-۲۵)
PaO ₂ (میلی متر جیوه)	۴۰/۳ (۳۳/۲-۴۵/۶)	۳۷/۵ (۲۱-۹۵)
PaCO ₂ (میلی متر جیوه)	۴۶/۶ (۳۹/۱-۶۳)	۴۷/۱ (۱۷-۶۷/۲)
pH	۷/۳ (۷/۲۹-۷/۳۳)	۷/۰۴ (۶/۶۷-۷/۳۹)

۲۴ بعد از HFO به شرح زیر محاسبه شد.

$$6hr a/A = 0/11 (0/06 - 0/2)$$

$$6hr A-a DO_2 = 544/2 (414-633)$$

$$24hr a/A = 0/31 (0/03 - 0/72)$$

$$24hr A-a DO_2 = 456/8 (47-608)$$

تفاوت آماری گرادیان آلئولولوآرتریال بیماران در روی CV و در ساعات ۶ و ۲۴ چشمگیر نبود (جدول ۳). همچنین بررسی آماری در مورد نسبت a/A در این ساعتها نسبت به CV یافته چشمگیری را بدست نداد.

مقایسه A-a DO₂ و a/A در گروه مرده و زنده بیماران مبتلا به RDS قبل و بعد از رفتن روی HFO تفاوت مهم آماری را نشان نداد (جدول ۴).

متوسط نسبت a/A در طی ۲۴ ساعت از HFO ۰/۲۵ در گروه مرده و ۰/۷۵ در گروه زنده بود.

بحث

نوزادانی که در این مطالعه تحت بررسی قرار گرفتند مبتلا به بیماری‌های هتروژنی بودند که علاوه بر مسأله ریوی، مسائل

تفاوتی در دو گروه مرده و زنده ملاحظه نشد (جدول ۱).

هر ۳ نوزاد زنده مانده و ۴ نفر از ۷ نوزاد فوت شده، مبتلا به RDS بودند که همه ۴ نفر اخیر دچار انعقاد منتشر عروقی و خونریزی ریه شدند، ۲ نفر از این عده سابقه آسفکسی داشتند و یک نفر دچار نارسایی کلیه شد.

۳ نفر دچار پنوموتوراکس بعد از رفتن روی HFO شدند که ۲ نفر سابقه قبلی آن را نداشتند. Paw در گروهی که دچار پنوموتوراکس بود ۲۰/۸ و در گروهی که دچار پنوموتوراکس نبود ۱۷/۶۶ بود.

مقایسه متغیرهای HFO و اندکس گازهای خونی در گروه فوت شده و زنده تفاوت مهم آماری نشان ندادند (جدول ۲).

یک نفر هیپویلازی ریه و ۲ نفر نارسایی قلب همراه پنومونی داشتند که یک نفر از اینها آترزی مری همراه پنوموتوراکس داشت و هر ۲ نفر اخیر دچار ایست قلبی شدند.

یکی از نوزادان دچار دیسپلازی برونکوپولمونر شد.

A-aDO₂ قبل از رفتن روی HFO، ۶۱۰ (۶۲۳-۵۹۲) و نسبت اکسیژن آرتریال به آلئولولار (a/A) ۰/۷۲ (۰/۱۳-۰/۱۲) بود. این مقادیر بدست آمده در ساعت ۶ و

مساوی و کمتر از ۰/۰۸ نشان دادند. ۲ تن از نوزادان که فاقد شاخص‌های فوق بودند، به دلیل ایست قلبی فوت شدند که تشخیص آنها پنومونی و نارسایی قلب بود.

در مطالعه Gutierrez و همکاران که تأثیر HFO را روی سیستم کاردیوواسکولار بررسی کردند، کاهش ضربان قلب دیده شد (۱۵) که با توجه به یافته‌های ما، از HFO در بیماران دچار نارسایی قلب باید با احتیاط استفاده کرد.

۴ تن از نوزادان ما که دچار بیماریهای مامبران (HMD) بودند نسبت a/A بالای ۰/۰۸ در ساعت ۶ بودند و به علت DIC فوت شدند.

طبق نظریه Beck و همکاران، A-a DO2 مساوی یا بیشتر از ۶۱۰ همراه با ۷۹٪ مورتالیتی بود (۱۶)، ولی در نوزادان فوت شده ما این عدد کمتر بود. بدین ترتیب اندکس‌های پیش‌بینی کننده در مطالعه Beck و Paranka در مورد بیماران ما صادق نبود (۱۶، ۱۲).

دو نفر از نوزادان بدون آنکه دچار هیپوتانسیون شده باشند، دچار نارسایی پره‌رنال شده که فعالیت کلیه در یکی از بیماران بعد از انتقال به روی CV بازگشت پیدا کرد. بدین ترتیب این سؤال مطرح شد که آیا HFOV می‌تواند سبب تغییرات همودینامیک کلیه شود. هر دوی این نوزادان Paw بیش از ۲۱ داشته که طبق مطالعه Gutierrez ، Paw بالا را به علت تغییرات همودینامیک، باید با احتیاط بکار برد (۱۵).

دو نفر که متوسط Paw ۲۱/۳ و ۲۱/۶ داشتند، بعد از انتقال به روی دستگاه HFO دچار پنوموتوراکس شدند. ۲ تن

زمینه‌ای از قبیل آسفکسی، بیماری نارسایی دهنده قلب، آترزی مری و DIC زمینه‌ساز مرگ در آنها شده بود. بررسی و آزمونهای آماری به دلیل حجم کم نمونه، تفاوت مهمی را از لحاظ گرادیدان آلوتولوآتریال (A-aDO2) و نسبت آرتریوآلوئولار اکسیژن (a/A) بعد از انتقال به روی دستگاه HFO نشان نداد (جدول ۳). ولی با توجه به مقادیر بدست آمده در ساعتهای مختلف بر روی HFO بهبود وضعیت تنفس را می‌توان مشاهده کرد.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار تفاوت A-aDO2 و a/A در CV و HFO در ساعتهای ۶ و ۲۴ در هشت بیمار

متغیر	اختلاف	انحراف معیار	آماره t	نتیجه
6h A-aDO2	۶۶	۸۱/۳۷	۲/۲۹	غیرمعنی دار
6h a/A	-۰/۰۰۵	۰/۰۵۹	۰/۲۳	غیرمعنی دار
24h A-aDO2	۱۵۳/۳۷	۲۳۱/۷۱	۱/۷۹	غیرمعنی دار
24 ha/A	-۰/۲۲	۰/۳۹	۱/۷۳	غیرمعنی دار

طبق مطالعه Paranka و همکاران، a/A مساوی ۰/۰۵ و یا کمتر در شروع HFO و عدم بهبود اکسیژناسیون، همراه با a/A ۰/۰۸ یا کمتر در ۶ ساعت بعد از HFOV، همچنین وجود هیپوپلازی ریه همراه هرنی دیافراگماتیک احتمال شکست درمانی را بیشتر می‌کند (۱۲). در ۳ تن از بیماران در شروع HFOV نسبت a/A مساوی و کمتر از ۰/۰۵ و هیپوپلازی ریه و در ۶ ساعت بعد از HFO، ۲ تن از نوزادان فوت شده ما a/A

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار تفاوت‌های A-aDO2 و a/A در گروه مرده و زنده بیماران RDS در روی CV و HFO در ساعتهای ۶ و ۲۴

گروه	متغیر	تعداد	اختلاف	انحراف معیار	آماره t	نتیجه
مرده ۶ ساعت	A-aDO2	۳	۸۸/۲	۸۱/۶۶	۱/۶	غیرمعنی دار
	a/A	۳	۰/۰۵	-۰/۰۷	۰/۸۲	غیرمعنی دار
زنده ۶ ساعت	A-aDO2	۳	۱۰/۶۶	۲۱/۷۳	۱/۶	غیرمعنی دار
	a/A	۳	۰/۰۱۶	۰/۰۱۵	۰/۸۲	غیرمعنی دار
مرده ۲۴ ساعت	A-aDO2	۳	۱۸۲/۳	۲۸۵/۵۵	۰/۰۸۵	غیرمعنی دار
	a/A	۳	۰/۵۸	۰/۴۸	۲/۲۳	غیرمعنی دار
زنده ۲۴ ساعت	A-aDO2	۳	۴۱	۱۹	۰/۰۸۵	غیرمعنی دار
	a/A	۳	۰/۴۶	۰/۰۷۵	۲/۲۳	غیرمعنی دار

۲۴ ساعت از درمان بهبود یافته که این مسأله مطابق نتایج Marchak و Chan می‌باشد (۱۸، ۱۷).

برخلاف مطالعه Paranka و Beck که A-a DO₂ و a/A را به عنوان اندکس بقاء و پاسخ به درمان مطرح کرده بودند، در این مطالعه متوسط a/A در طی ۲۴ ساعت از HFO، اندکس بهتری برای سوریوال نشان داده شد.

استفاده از HFO در نارسایی قلبی نوزادان همراه نارسایی شدید تنفس و همچنین وجود سوابق آسفاکسی و آنومالی، هیپوپلازی ریه به عنوان فاکتورهای عدم پاسخ به درمان مطرح می‌گردند.

استفاده از Paw بالا باعث ایجاد و پایداری پنوموتوراکس در نوزادان تحت درمان HFO شده در این حالت انتقال بیماران به دستگاه CV سبب کاهش شدت و مدت پنوموتوراکس می‌شود، که این نتیجه مطابق مطالعه Chan و برخلاف مطالعه کلارک و گروه HIFI می‌باشد (۲۰، ۱۹، ۱۷).

استفاده از Paw بالا می‌تواند باعث نارسایی کلیه بدلیل تغییرات همودینامیک در HFO شود.

در مورد خطر خونریزی مغزی با HFO بدلیل وجود نوزادان با سن جنینی بالا در این مطالعه اظهار نظر قطعی نمی‌توان کرد.

در بیماران مبتلا به RDS بدون عوامل زمینه‌ای HFO تأثیر بهتری دارد.

در نهایت عطف به مطالب مذکور نتایج این مطالعه در حجم نمونه کافی اعلام خواهد شد.

منابع

- 1- Clark RH. High frequency ventilation. J Pediatr 1994; 124(5): 661-70.
- 2- Hargett K. Mechanical vent of the neonate. In: Barnhart SL, Czervinske MP. Perinatal and pediatric respiratory care. Saunders. 1995. p. 294-312.
- 3- Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant. 5th ed. Mosby year book. 1997.
- 4- Abbasi S. Pulmonary mechanics in preterm neonate with respiratory failure treated with high frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation. Pediatrics 1991; 87(4): 487-92.

از بیماران بعد از انتقال به روی HFO دارای پنوموتوراکس پایدار بودند. چون قادر به کاهش متغیرهای دستگاه نبودیم بعد از انتقال به دستگاه معمولی CV، متغیرها کاهش یافته و نارسایی پره‌رنال در یکی از بیماران برگشت پیدا کرد.

هیچکدام از بیماران قبل از بروز DIC دچار علائم خونریزی داخل بطنی نشدند که البته با توجه به متوسط سن جنینی ۳۵ هفته خطر این عارضه کمتر مطرح بود.

جدول ۴- خصوصیات گازهای خونی و متغیرهای HFO (میانگین و دامنه)

متغیر	زنده (۳ نفر)	مردده (۷ نفر)
Paw	۱۸/۶۸ (۱۵/۱۵-۲۱/۲)	۱۸/۵ (۱۱/۳۷-۲۲)
ΔP	۴۱/۹ (۳۰/۸-۵۱/۶)	۴۰/۸ (۲۳/۷-۶۰)
PaO ₂	۶۷/۷ (۵۵-۸۰/۸)	۶۳/۷ (۳۷/۵-۸۶/۴)
PaCO ₂	۴۴/۶ (۳۳/۶-۶۴)	۴۰/۵ (۲۸-۷۵)
pH	۷/۳۲ (۷/۲-۷/۵)	۷/۲ (۶/۵۲-۷/۵)

مقایسه نوزادان فوت شده و زنده مبتلا به RDS تفاوتی از لحاظ A-a DO₂ و a/A و ۶ و ۲۴ ساعت بعد از HFO نشان ندادند، ولی متوسط a/A در طی ۲۴ ساعت از HFO در گروه زنده ۰/۷۵ و در گروه مردده ۰/۲۵ بود که شاید بتوان از این نسبت در طی ۲۴ ساعت از HFO به عنوان اندکس بهتری برای پیش‌بینی استفاده کرد.

در این حجم نمونه با دقت به روی اعداد بدست آمده در کل بیماران، وضعیت تنفس از لحاظ A-a DO₂ و a/A در طی

- 5- Avery GB, Fletcher MA, MacDonald M. Neonatology pathophysiology and management of the newborn. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company. 1994.
- 6- Gerhardt T, Reifenberg L, Goldberg RN, Bancalari G. Pulmonary function in preterm infants whose lungs were ventilated conventionally or by HFO. J Pediatr 1989; 115: 121-6
- 7- HIFI study group. HFOV compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. N Eng J Med 1989; 320: 88-93
- 8- Johnston D, Hochmann M, Timms B. HFOV: Initial experience in 22 patients. J Ped Child Health 1995; 31(4): 297-301

- 9- McDougal PN, Loughpan PM, Campbell NT. HFO in newborn infants with respiratory failure. *J Ped Child Health* 1995; 31(4): 292-6
- 10- Null D, Perlman N. HFOV diseases specific clinical management strategies. Sensormedics, Continuing medical education group. 1994.
- 11- Ogawa Y, Miyasaka K, Kawanot. A multicenter randomized trial of HFOV as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32: 1-10
- 12- Paranka MS, Clark RH, Yoder BA, Null DM. Predictors of failure of high frequency oscillatory ventilation in term infants with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1995; 95(3): 400-4
- 13- Robertson NRC. Text book of neonatology. 2nd ed. Churchill Livingstone. 1992.
- 14- Clark RH, Null DM. HFOV: Clinical management strategies . Sensormedics, Continuing medical education group. 1991.
- 15- Gutierrez JA, Levin DL, Toro-Figueroa LO. Hemodynamic effects of HFOV in severe pediatric respiratory failure. *Intens Care Med* 1995; 21: 505-10
- 16- Beck R. Criteria for ECMO in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Ped Surg* 1986; 21(4): 297-302
- 17- Chan V, Greenbugh A, Gamsu HR. High frequency oscillation for preterm infants with severe respiratory failure. *Archive of dis child* 1993; F44-F46.
- 18- Markchak BE, Thompson WK, Duffy P, Miyakit, T, Bryan MH . Treatment of RDS by HFOV: A preliminary report. *J of Pediatr* 1981; 99(2): 287-92
- 19- HIFI study group. Randomized study of HFOV in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 609-19
- 20- Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Delmos RA. Prospective randomized comparison of HFO and CV in RDS. *Pediatrics* 1992; 89(1): 5-12
- 21- Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Yoder BA. Pulmonary interstitial emphysema treated HFOV. *Crit Care Med* 1986; 14(11): 926-930