

## Comparison of the Consequences of Intratracheal Administration of Surfactant Plus Budesonide with Surfactant alone in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome

Morteza Habibi<sup>1</sup>, Fatemeh Toohidinia<sup>2</sup>

1. Associate Professor of Neonatal-Perinatal Medicine, Children Growth Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9384-7176

2. Pediatrician, Children Growth Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. (Corresponding Author), Tel: +98-28-33328709, Email: dr.fatemetoohidinia@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-1335-242X

### ABSTRACT

**Background and Aim:** To control complications in infants with respiratory distress syndrome, surfactants and auxiliary drugs such as budesonide are used to reduce the inflammatory reactions of the airways. The aim of this study is to compare the effect of intratracheal administration of surfactant and surfactant with budesonide in premature infants with respiratory distress syndrome.

**Materials and Methods:** This clinical trial included 50 premature infants with respiratory distress syndrome, hospitalized in the neonatal intensive care unit in Qazvin Children's Hospital, in 2019. The patients were divided into two groups. One group (25 cases) received intratracheal surfactant (1 milliliter) + budesonide (0.25 milligram) and the other group (25 cases) received only intratracheal surfactant. Using SPSS 21 software, data were analyzed by descriptive statistics, Fisher's exact and T-test ( $p < 0.05$ ).

**Results:** In the surfactant+budesonide group, we found intraventricular hemorrhage in 50% and also death in 50% of the cases. In the pregnant women over 31 years of age and female infants receiving surfactant + budesonide, no complications were seen. The effect of Surfactant + budesonide compared to surfactant on reducing complications in the infants ( $p = 0.048$ ), in regard to the mothers' age group; 31 years and under 31 years ( $p = 0.049$ ), and over 31 years of age ( $p = 0.046$ ), female ( $p = 0.047$ ) and male ( $p = 0.050$ ) showed significant differences.

**Conclusion:** Administering surfactant with budesonide resulted in better efficacy and fewer side effects. Budesonide can be used as an adjuvant treatment. Appropriate therapeutic measures are important for the improvement and survival of the newborns with respiratory distress syndrome.

**Keywords:** Surfactant, Surfactant with budesonide, Premature infants, Respiratory distress syndrome

**Received:** May 8, 2022

**Accepted:** Sep 5, 2023

**How to cite the article:** Morteza Habibi, Fatemeh Toohidinia. Comparison of the Consequences of Intratracheal Administration of Surfactant Plus Budesonide with Surfactant alone in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *SJKU* 2024;28(6):48-64.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## اثرات پیامدهای تجویز داخل تراشه سوروانتا به اضافه بودزوناید در مقایسه با سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندروم زجر تنفسی

مرتضی حبیبی<sup>۱</sup>، فاطمه توحیدی نیا<sup>۲</sup>

۱. دانشیار طب نوزادی و پیرامون تولد، مرکز تحقیقات رشد کودکان، پژوهشکده پیش گیری از بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۳۸۴-۷۱۷۶

۲. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات رشد کودکان، پژوهشکده پیش گیری از بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، پست الکترونیک: dr.fatemetoohidnia@gmail.com، تلفن: ۰۲۸-۳۳۲۸۷۰۹، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۱۳۳۵-۲۴۲X

### چکیده

**زمینه و هدف:** جهت کنترل عوارض در نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی، سورفاکتانت و داروهای کمکی مانند بودزوناید مورد استفاده قرار میگیرند تا واکنش های التهابی مجاری هوایی را کاهش دهند. هدف از این بررسی تاثیر تجویز داخل تراشه ای سوروانتا، و سوروانتا + بودزوناید در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی است.

**مواد و روش ها:** در این کارآزمایی بالینی، ۵۰ نوزاد نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان، بیمارستان کودکان قزوین، در سال ۱۳۹۹، در دو گروه تجویز داخل تراشه ای سوروانتا (۱ میلی لیتر) + بودزوناید (۰/۲۵ میلی گرم) (۲۵ مورد) و سوروانتا (۲۵ مورد) بررسی شدند. از نرم افزار SPSS ۲۱ جهت انجام آمار توصیفی، و از آزمون تی و دقیق فیشر جهت آنالیز داده ها استفاده شد ( $p < 0/05$ ).

**یافته ها:** در گروه گیرنده سوروانتا+بودزوناید تنها پیامدها، خونریزی داخل بطنی و مرگ و میر (هر کدام ۵۰٪) بودند. در گروه سن حاملگی بیش از ۳۱ سال و نوزادان دختر دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید، هیچ پیامدی دیده نشد. اثربخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا در کاهش عوارض و پیامدها در نوزادان ( $p = 0/048$ )، بر حسب گروه سنی ۳۱ سال و کمتر از ۳۱ سال ( $p = 0/049$ ) و بیشتر از ۳۱ سال ( $p = 0/046$ )، دختران ( $p = 0/047$ ) و پسران ( $p = 0/050$ ) تفاوت معناداری داشت.

**نتیجه گیری:** تجویز سوروانتا همراه با بودزوناید، اثربخشی بهتر و عوارض کمتری را به همراه داشت. از بودزوناید به عنوان یک درمان کمکی می توان استفاده نمود. اقدامات درمانی مناسب جهت بهبود و زنده نگه داشتن نوزادان با سندروم زجر تنفسی حائز اهمیت است.

**کلمات کلیدی:** سوروانتا، بودزوناید، نوزادان نارس، سندروم زجر تنفسی

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۲/۱۸، اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۵/۱۸، پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۴

## مقدمه

سندرم زجرتنفسی که بیماری غشای هیالین نیز خوانده می شود، از علل شایع مرگ و میر و عوارض نوزادان نارس به شمار می رود. حدود ۱٪ از نوزادان تازه متولد شده به سندرم زجرتنفسی مبتلا می شوند. این سندرم نوعی نقص تکامل ریوی است که معمولاً با زایمان های زودرس دیده می شود؛ تولد زودرس اولین علت مرگ و میر نوزادان در جهان است (تقریباً ۳۰٪) (۱). سندرم زجرتنفسی در ۹۸٪ از نوزادان نارس بین هفته های ۲۲ تا ۲۴ بارداری رخ می دهد، اما تنها در ۲۵٪ از نوزادان با وزن تولد بین ۱۲۵۱ تا ۱۵۰۰ گرم رخ می دهد. این ماده یک ترکیب پروتئینی -لیپیدی است که توسط سلول های آلئولولی (کیسه های هوایی) نوع ۲ ریه ساخته می شود. بین هفته های ۲۴ تا ۲۸ بارداری، این سلول ها شروع به تولید سورفکتانت می کنند، با این حال، این تولید سورفکتانت ذاتی اغلب برای زندگی خارج از رحمی تا بعد از ۳۵ هفته کافی نیست. سورفکتانت باعث کاهش کشش سطحی در آلئول ها می شود. کمبود اولیه سورفکتانت در نوزادان نارس از شکل گیری طبیعی یک ریه کار آمد جلوگیری می کند و در نتیجه سبب بروز سندرم زجرتنفسی می گردد (۲). درمان با سورفکتانت در نوزادان نارس به دو منظور؛ پیشگیری کاهش خطر ابتلا و درمان سندرم زجرتنفسی صورت می پذیرد (۱). اولین مطالعه در رابطه با تاثیر سورفکتانت در خرگوش های نارس مبتلا به سندرم زجرتنفسی در سال ۱۹۷۲ انجام شد، سپس دیگر جنبه های تزریق سورفکتانت شامل؛ میزان حجم مورد استفاده در درمان ها، سرعت تاثیر سورفکتانت، تعداد دفعات تزریق و ویسکوزیته (مقاومت مایعات در برابر جاری شدن) آن نیز مورد تحقیق قرار گرفت (۴، ۳). کارآزمایی های بالینی متفاوت نشان داده است که درمان با سورفکتانت با هر دو منظور پیشگیری از ابتلا و درمان سندرم زجرتنفسی، باعث بهبود عملکرد ریه ها، کاهش عوارض سندرم زجرتنفسی، و

مرگ و میر شده است (۵). سورفکتانت باعث بهبود اکسیژن رسانی و کاهش میزان پنوموتوراکس (وجود هوا در حفره جنب که مانع بازشدن کامل ریه می شود)، آمفیژم ریوی (تخریب پارانشیم ریوی که منجر به از بین رفتن ویژگی ارتجاعی ریه و از بین رفتن دیواره آلئول ها می شود)، مرگ زودرس و دیسپلازی برونکوپولمونی (رشد بافت ریه به طور غیرطبیعی) می شود (۶، ۴). بنابراین درمان با سورفکتانت باعث بهبود سریع عملکرد ریوی و کاهش نیاز به تهویه مکانیکی می شود، و طبق تحقیقات؛ میزان مرگ و میر را تا ۶۵٪ کاهش می دهد (۲، ۱). با توجه به ارتقای مراقبت های دوران بارداری، افزایش خطر میزان تولد نوزادان نارس هنوز وجود دارد، و میزان بستری این نوزادان در بخش های مراقبت های ویژه قابل ملاحظه می باشد. در نتیجه نیاز به روش های متنوع درمانی، تهویه مکانیکی و تزریق سورفکتانت نیز افزایش یافته است، زیرا سورفکتانت مدت زمان نیاز به تهویه مکانیکی و عوارض مرتبط با آنرا نیز کاهش می دهد (۸، ۷). با این حال تاکنون هیچ یک از روش های درمانی در درمان قطعی سندرم زجرتنفسی موثر نبوده اند. مهم ترین علل زمینه ساز سندرم زجرتنفسی فرایندهای التهابی می باشند. استروئیدها، به عنوان عوامل ضد التهابی، سبب کاهش میزان ادم، زخمی شدن و ضخیم شدن بافت ریه می شوند، و از طرف دیگر از طریق افزایش تولید سورفکتانت، پایدار کردن دیواره های مویرگی و جلوگیری از نشت مویرگی باعث بهبود عملکرد ریوی و سیستم بتا - آدرنرژیک می گردند (۱۱-۹). در تحقیقی که روی ۷۲ نوزاد با سندروم زجر تنفسی انجام شد (تمامی نوزادان در سن حاملگی کمتر از ۳۰ هفته به دنیا آمده بودند)، جهت درمان؛ ۳۹ نوزاد از ۷۲ نوزاد، ۳ یا ۴ میلی لیتر سورفکتانت دریافت کردند. این درمان منجر به بهبود قابل توجه تبادل گاز در طول ۷۲ ساعت اول زندگی شد (۹). در تحقیقی دیگر، سورفکتانت ریوی مجموعه ای از لیپیدها و

اورژانسی از مراکز مراقبتی سطح پایین به بالا، احیای بهینه اتاق زایمان، تهیه سورفکتانت مقرون به صرفه و همچنین اجرای روش های غیر سنتی تجویز سورفکتانت سبب می شود تا انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر برسد (۲). با توجه به عوارض، میزان مرگ و میرهای گزارش شده در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، افزایش مدت زمان بستری و افزایش هزینه های درمانی تحمیل شده به سیستم درمانی کشور و خانواده ها، بکارگیری روش های جدید به منظور کاهش بروز این عوارض و بهبود سریعتر نوزادان بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان، ضروری به نظر می رسد. لذا، با توجه به نقش تجویز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در پیشگیری و کنترل عوارض و درمان نوزادان، بررسی اثرات پیامدهای مختلف تجویز سورفکتانت روی یک گروه از نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی و سورفکتانت به همراه بودزوناید در گروه دیگری از نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی به روش تزریق به داخل تراشه Endotracheal administration، در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفته است.

### طراحی مطالعه

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی (کد کارآزمایی بالینی: IRCT20210412050944N1) بود و روی نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان، در یک مرکز درمانی؛ بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، شهر قزوین، در سال ۱۳۹۹، طراحی و اجرا شد. در این تحقیق مقایسه بین دو گروه نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی؛ با تزریق سوروانتا Surventa (یک نوع سورفکتانت) و سوروانتا+ بودزوناید به داخل تراشه صورت پذیرفت. هر گروه از شرکت کنندگان در معرض یک نوع مداخله مختلف (تزریق سوروانتا یا سوروانتا+ بودزوناید به داخل تراشه)، بصورت تصادفی در

پروتئین ها معرفی شد که فقدان یا کمبود آن باعث ایجاد آسیب شدید ریه می شود و در نتیجه عاملی جهت ایجاد عوارض، و مرگ و میر بالا در نوزادان و بزرگسالان می باشد (۱۰). در یکی دیگر از بررسی های انجام شده نشان داده شد که؛ لیپوپروتئین های مصنوعی مانند سورفاکتانت، جهت کاربرد در فرمولاسیون های دارویی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۱).

بودزوناید Budesonide نوعی کورتیکواستروئید است که به صورت تنفسی، قرص، اسپری بینی و اشکال رکتال مورد استفاده قرار می گیرد. فرم تنفسی آن در درمان طولانی مدت آسم و بیماری مزمن انسدادی ریه نیز استفاده می شود. بودزوناید میزان بالایی از فعالیت ضد التهابی موضعی دارد و یکی از گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد. سوسپانسیون استنشاقی بودزوناید اولین فرمولاسیونی است که برای تجویز بودزوناید از طریق نبولیزاسیون (روش ترمیمی است که شامل سازماندهی یک دارو یا جزء اصلاحی با تبخیر از طریق دستگاه تنفسی است) برای نوزادان و کودکان زیر ۸ سال مبتلا به آسم مداوم طراحی شده است. بودزوناید واکنش بیش از حد راه هوایی، تعداد سلول های التهابی و واسطه های موجود در مجاری هوایی بیماران مبتلا به آسم را کاهش می دهد. بودزوناید توسط سیستم سیتوکروم P450 کبدی متابولیزه می شود و عمدتاً به صورت متابولیت ها از طریق ادرار دفع می شود (۱۰).

مداخلات مبتنی بر شواهد برای مدیریت سندرم زجر تنفسی برای بعد از زایمان و مراقبت های ویژه نوزادان وجود دارد - با این حال، هزینه، منابع و زیرساخت ها در دسترس بودن آنها را در کشورهای با درآمد کم و متوسط محدود می کنند. خلاهای تحقیقاتی و اجرایی موجود مانند استفاده ایمن از کورتیکواستروئید قبل از زایمان، ایجاد خدمات حمل و نقل

گروه های موازی قرار گرفتند. در شروع مطالعه ابتدا در خصوص اهداف انجام این پژوهش به طور کامل و شفاف به والدین توضیح لازم داده شد و پس از تایید و تکمیل فرم رضایت نامه آگاهانه توسط والدین، ۵۰ نوزاد با استفاده از روش نمونه گیری تصادفی ساده (در نمونه گیری تصادفی ساده انتخاب یک عضو، در انتخاب سایر اعضای جامعه تأثیری ندارد. نمونه گیری به روشی تصادفی، شانس نماینده بودن نمونه و جامعه بدون سوگیری و جهت گیری خاصی، افزایش می دهد) و با در نظر گرفتن شرایط ورود و خروج وارد مطالعه شدند.

### تشخیص سندرم زجر تنفسی

نوزادان دارای علایم بالینی سندرم زجر تنفسی (تند نفسی، توکشدگی فضای بین دنده ای یا تخت دنده ای، التهاب بینی، ناله و صدای خرخر مانند بازدمی، تغییر رنگ پوست به رنگ آبی و مایل به آبی در پوست و غشاهای مخاطی و نیاز به اکسیژن کمکی) مورد بررسی قرار گرفتند. رادیوگرافی ریه انجام و اختلال تنفسی در عکس قفسه سینه، بوسیله نمای مشخص شیشه مات و وجود مایع یا بافت های نرم در ناحیه برونش تأیید شد. بررسی گازهای خون شریانی جهت بروز اسیدوز تنفسی، افزایش فشارنسی دی اکسید کربن شریانی  $\text{PaCO}_2$  بیشتر از ۴۵ میلی متر جیوه و کاهش فشارنسی دی اکسید کربن شریانی  $\text{PaO}_2$  حتی با وجود تجویز اکسیژن مکمل را نشان داد. همچنین فشار گوه ای مویرگ ریوی کم تا طبیعی و پالس اکسیمتری سطح اکسیژن پایین، و کمتر از ۹۰ درصد بود.

### معیارهای ورود و خروج به مطالعه

نوزادان با سن دو هفته که سندرم زجر تنفسی در آنها بر اساس یافته های بالینی و تشخیصی مثبت بود و تحت فشار مثبت مداوم راه هوایی Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) بودند، وارد مطالعه شدند.

نوزادان دارای ناهنجاری های مادرزادی و آسفیکسی پری ناتال (توان تبادل گازی در سطح جفت و ریه ها مختل است و این حالت در مجموع باعث افت اکسیژن خون و افزایش سطح شریانی دی اکسید کربن می گردد)، آسپیراسیون مکنونیوم (ورود مدفوع جنین به درون ریه که در زایمان دیر هنگام رخ می دهد و می تواند موجب بروز زجر تنفسی و التهاب ریه می شود)، عدم نیاز به تجویز سورفکتانت طبق نظر پزشک، نیاز به احیای پیشرفته بعد از تولد، آپگار ۵ دقیقه ای ۰ تا ۳ (نمره آپگار تستی است که بلافاصله پس از تولد و برای سلامت نوزاد انجام می شود. در این آزمایش؛ ظاهر، ضربان قلب، تنفس، میزان سفتی و قوام عضلانی مورد بررسی قرار می گیرد)، pH نافه کمتر از ۷، به همراه بی کربنات  $\text{HCO}_3^-$  نافه کمتر از ۱۲ میلی اکی والان/لیتر بودند، از مطالعه خارج شدند.

### روش تصادفی سازی و کورسازی

برای تولید توالی تصادفی، با توجه به حجم نمونه مورد نظر، از روش تخصیص بلوک تصادفی چهارگانه Random allocation استفاده شد، و ساینز بلوک با استفاده از نرم افزار آنالین [www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com) تعیین شد. برای پنهان سازی نوع دارو، از پاکت نامه های غیرشفاف، و مهر-موم شده استفاده شد. هر یک از توالی های تصادفی ایجاد شده بر روی یک کارت ثبت و کارت ها داخل پاکت های نامه به ترتیب جای گذاری شدند. به منظور حفظ توالی تصادفی، بر روی سطح خارجی پاکت ها، شماره گذاری به همان ترتیب انجام گرفت. در نهایت درب پاکت های نامه چسبانده و به ترتیب در داخل یک جعبه قرار گرفتند. در زمان شروع ثبت نام، شرکت کنندگان بر اساس ترتیب ورود شرکت کنندگان واجد شرایط به مطالعه، یکی از پاکت های نامه به ترتیب باز و گروه تخصیص یافته آن شرکت کننده، آشکار شد. کد بندی توسط یکی از همکاران طرح صورت گرفت. کورسازی به روش دو سوکور بود، در واقع پزشک،

دمای بدن گرم شده بود، به لوله تغذیه ای متصل و ۵/۰ سانتی متر پایین تر از نوک لوله تراشه، داخل لوله تراشه رانده شد. سوروانتا طی ۱-۳ دقیقه تزریق گردید. عمل تزریق در صورتی که ضربان قلب زیر ۱۰۰ ضربه بر دقیقه افت نموده بود، یا اگر درصد اشباع اکسیژن در خون Spao2 زیر ۸۰٪ بود، و یا اگر سرفه داده بود، متوقف شد و بعد از اینکه نوزاد بوسیله تهویه بگ و ماسک باثبات شد، ادامه یافت. پیش و پس از تزریق سوروانتا، نوزادان از نظر گاز خون شریانی و پس از آن هر ۱۲ ساعت جهت مدیریت تهویه مکانیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

### جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها

متغیرهای مورد نیاز شامل؛ خونریزی داخل بطنی، مرگ و میر، پیامدهای تزریق داخل تراشه ای، سن حاملگی، جنس، وزن نوزاد، زمان پارگی کیسه آب، مدت زمان حمایت تنفسی غیرتهاجمی ( Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP، دفعات تزریق سوروانتا، نیاز داشتن به تهویه مکانیکی و مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی از طریق معاینه بالینی و یافته های پاراکلینیکی جمع آوری و در فرم محقق ساخته ثبت شدند. برای توصیف داده ها از جدول فراوانی، نمودار و شاخص ها عددی استفاده شد. آزمون شاپیرو-ویلک Shapiro-Wilk Test به عنوان یک روش ناپارامتریک برای بررسی نرمال بودن داده ها استفاده شد. جهت مقایسه میانگین ویژگی های دموگرافیک بین دو گروه از آزمون تی T-test و جهت بررسی ارتباط بین صفات کیفی از تست دقیق فیشر Fishers exact test استفاده شد. از نرم افزار ( Statistical package for the social sciences (SPSS ویرایش ۲۱ جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد (درصدهای فراوانی در جداول بر اساس تعداد و توزیع جمعیت داخل هر گروه و طبقه مربوط به متغیر گرفته شد،  $p < 0.05$ ).

خانواده بیماران (نوزادان) و ارزیاب، اطلاعی از محتوی درمان نداشتند.

### روش درمان

۵۰ نوزادان انتخاب شده، براساس بلوک های تصادفی چهارگانه به یکی از دو گروه درمانی تخصیص یافتند. در گروه درمانی اول (۲۵ نوزاد)، برای نوزادان سوروانتا و در گروه درمانی دوم (۲۵ نوزاد) برای نوزادان، درمان ترکیبی سوروانتا (۱ میلی لیتر) + بودوزوناید (۰/۲۵ میلی گرم)، به داخل تراشه تزریق شدند.

در نوزادانی که تحت فشار مثبت مداوم راه هوایی و ونتیلاتور قرار گرفتند، جریان به تدریج تا رسیدن به پروتکل شناسایی سیسکو Cisco Discovery Protocol (CDP) = ۶ سانتی متر،  $H_2O$  و میزان اکسیژنی که توسط ونتیلاتور در هر دم به بیمار تحویل داده می شد  $FiO_2 = 30\%$ ، افزایش یافت. در صورت نیاز به  $FiO_2$  بیش از ۴۰٪ به منظور حفظ اشباع اکسیژن در محدوده ۹۰ تا ۹۵٪، سوروانتا با دوز ۱۰۰ میلی گرم / کیلوگرم تجویز شدند. در صورت نیاز نوزاد به به  $FiO_2$  بیش از ۴۰٪، به منظور حفظ اشباع اکسیژن در محدوده قابل قبول، سوروانتا ۶ ساعت پس از تزریق اول تکرار شد. در صورت؛ علیرغم وجود CDP = ۸ سانتی متر،  $H_2O$  و  $FiO_2 \leq 75\%$ ، عدم درصد اشباع اکسیژن نوزاد در محدوده ۹۰ تا ۹۵٪، بیش از سه نوبت قطع موقت تنفس در ساعت، نیاز به ونتیلاسیون با ماسک و آمبوبگ و در صورتی که شاخص های گازهای خون شریانی حاکی از نارسایی تنفسی بودند ( $pH > 7.2$  و  $PaCO_2 < 65$  میلی متر جیوه)، دوره درمان (۴ روز) کامل شد.

جهت تزریق سوروانتا یا درمان ترکیبی+بودوزوناید در دو گروه، سر نوزاد در وضعیت لوله گذاری تراشه گذاشته و تحت لارنگوسکوپ مستقیم توسط لوله تراشه ای مناسب با وزن نوزاد، لوله گذاری انجام شد. سرنگ پر شده با داروها که تا

## یافته ها

(۲۵ مورد) نشان داد که دو گروه از نظر سن حاملگی مادر

(p=۰/۶۴۴)، وزن هنگام تولد (p=۰/۷۵۶) و جنسیت نوزاد

(p=۰/۰۵) همگن بودند (جدول ۱).

داده های ثبت شده از ۵۰ نوزاد نارس مبتلا به سندرم زجر

تنفسی، بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان در دو

گروه تزریق سوروانتا (۲۵ مورد) و تزریق سوروانتا+بودزوناید

جدول ۱. ویژگی های دموگرافیک نوزادان و مادران به تفکیک گروه های مورد مطالعه (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

متغیرها	سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		سوروانتا (تعداد=۲۵)		p-value	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار		
سن حاملگی	۳۲/۴	۳/۹	۳۰/۴	۳/۷	۰/۶۴۴	
وزن هنگام تولد	۳۳۲۶	۵۱۳/۹	۱۵۰۴/۲	۶۶۴/۹	۰/۷۵۶	
آپکار دقیقه ۱	۶/۹	۲/۰۸	۶/۰۴	۲/۷	۰/۴۳۸	
آپکار دقیقه ۲	۸/۰۴	۱/۸۳	۷/۴	۲/۵	۰/۲۸۸	
دوز سورفکتانت	۱/۱۲	۰/۳۳	۱/۰۴	۰/۲	۰/۳۲۲	
مدت زمان حمایت تنفسی غیرتهاجمی (ساعت)	۳۲/۶	۲۵/۸	۲۶/۸	۲۵/۳	۰/۰۸۹	
مدت زمان نیاز به تهویه مکانیکی (ساعت)	۴/۶۷	۲/۱	۳/۸	۲/۹	۰/۷۲۳	
متغیرها	سطح	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	p-value
جنسیت	دختر	۹	۳۶	۹	۳۶	۰/۰۵
	پسر	۱۶	۶۴	۱۶	۶۴	
پارگی کیسه آب	کمتر از ۱۸ ساعت	۴	۱۶	۸	۳۲	۰/۵۸۶
	همزمان	۲۰	۸۰	۱۴	۵۶	
	بیش از ۱۸ ساعت	۱	۴	۳	۱۲	
نیاز به تجویز استروئید در مادر	بله	۵	۲۰	۷	۲۸	۰/۳۱۲
	خیر	۲۰	۸۰	۱۸	۷۲	
نوع استروئید	بتامتازون	۵	۲۰	۷	۲۸	۰/۲۸۵
	عدم	۲۰	۸۰	۱۸	۷۲	

دریافت					
نوع زایمان	سزارین	۲۱	۸۴	۱۹	۷۶
	طبیعی	۴	۱۶	۶	۲۴
دفعات تجویز	یک دفعه	۱۶	۶۴	۲۰	۸۰
	دو دفعه	۹	۳۶	۵	۲۰
نیاز به تهویه مکانیکی	بله	۶	۲۴	۵	۲۰
	خیر	۱۹	۷۶	۲۰	۸۰

\*:  $p < 0.05$ 

در گروه نوزادان گیرنده سوروآنتا+بودزوناید تنها پیامدهای بیماری خونریزی داخل بطنی (۱۲٪) و مرگ و میر (۱۲٪) بودند. در گروه نوزادان گیرنده سوروآنتا نیز بیشترین پیامدهای بیماری؛ خونریزی داخل بطنی (۲۰٪) و مرگ و میر (۲۰٪) بودند، اما کمترین پیامد مشاهده شده؛ پنوموتوراکس (۴٪) و

عوارض قلبی (۴٪) بودند. اثربخشی سوروآنتا+بودزوناید در مقایسه با سوروآنتا در کاهش عوارض و پیامدها در نوزاد تفاوت معنی داری از نظر آماری داشت ( $p = 0.048$ ) (جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی نوع پیامد بین دو گروه (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

پیامد	سوروآنتا+بودزوناید (تعداد=۲۵)		سوروآنتا (تعداد=۲۵)		P-value
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
خونریزی داخل بطنی	۳	۱۲	۵	۲۰	* $0.048$
پنوموتوراکس	-	-	۱	۴	
پنومونی	-	-	۲	۸	
بیماری مزمن ریوی	-	-	۲	۸	
لکومالاسی پری ونتیلاتور	-	-	۲	۸	
عوارض قلبی	-	-	۱	۴	
مرگ و میر	۳	۱۲	۵	۲۰	
کل	۶	۲۴	۱۸	۷۲	

\*:  $p < 0.05$ 

درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در گروه نوزادان به دنیا آمده در سن حاملگی ۳۱ سال و کمتر دریافت کننده سوروآنتا+بودزوناید و سوروآنتا، به ترتیب ۸٪ و ۲۴٪ بود. در گروه سن حاملگی بیش از ۳۱ سال دریافت کننده سوروآنتا+بودزوناید، هیچ پیامدی دیده نشد، اما در گروه دریافت کننده سوروآنتا این میزان ۴٪ بود. اثربخشی سوروآنتا+بودزوناید در مقایسه با سوروآنتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدهای بین دو گروه بر حسب سن حاملگی مادران، در هر دو گروه



سنی ۳۱ سال و کمتر ( $p=0/388$ ) و بیشتر از ۳۱ سال ( $p=0/423$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۳).

جدول ۳. مقایسه فراوانی پیامدهای تزریق داخل تراشه ای سوروآنتا+ بودزوناید و سوروآنتا بین دو گروه بر حسب سن حاملگی (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

P-value	سوروآنتا (تعداد=۲۵)		سوروآنتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		پیامد	سن حاملگی
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۳۸۸	۲۴	۶	۸	۲	دارد	۳۱ سال و کمتر
	۳۲	۸	۳۲	۸	ندارد	
۰/۴۲۳	۴	۱	-	-	دارد	بیش از ۳۱ سال
	۴۰	۱۰	۶۰	۱۵	ندارد	

اثربخشی سوروآنتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروآنتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدهای بین دو گروه بر حسب جنس، در گروه دختران ( $p=0/047$ ) تفاوت معناداری داشت، اما در گروه پسران ( $p=0/050$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۴).

پیامدهای حاصل از تزریق در نوزادان دختر دریافت کننده سوروآنتا+ بودزوناید دیده نشد، اما در گروه دریافت کننده سوروآنتا این میزان ۸٪ بود. در گروه پسران دریافت کننده سوروآنتا+ بودزوناید و سوروآنتا؛ درصد فراوانی پیامدهای مورد انتظار به ترتیب در ۱۲٪ و ۲۰٪ از نوزادان مشاهده شد.

جدول ۴. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه ای سوروآنتا+ بودزوناید و سوروآنتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر اساس جنسیت نوزاد (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

P-value	سوروآنتا (تعداد=۲۵)		سوروآنتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		پیامد	جنسیت
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۰۴۷*	۸	۲	-	-	دارد	دختر
	۲۸	۷	۳۶	۹	ندارد	
۰/۰۵۰	۲۰	۵	۱۲	۳	دارد	پسر
	۴۴	۱۱	۵۲	۱۳	ندارد	

\*:  $p<0/05$

میزان در هر کدام ۴٪ بود. اثربخشی سوروآنتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروآنتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدهای بین دو گروه بر حسب وزن هنگام تولد، در هر دو گروه ۱۶۰۰ گرم و کمتر ( $p=0/661$ ) و وزن هنگام تولد بیشتر از ۱۶۰۰ گرم ( $p=0/987$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۵).

درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در گروه نوزادان به دنیا آمده با وزن هنگام تولد (گرم) ۱۶۰۰ گرم و کمتر دریافت کننده سوروآنتا+ بودزوناید و سوروآنتا، به ترتیب ۸٪ و ۲۴٪ بود. در گروه نوزادان به دنیا آمده با وزن هنگام تولد بیشتر از ۱۶۰۰ گرم دریافت کننده سوروآنتا+ بودزوناید و سوروآنتا، این

جدول ۵. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه‌ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر اساس وزن هنگام تولد (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

وزن هنگام تولد (گرم)	پیامد	سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		سوروانتا (تعداد=۲۵)		P-value
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
۱۶۰۰ و کمتر	دارد	۲	۸	۶	۲۴	۰/۶۶۱
	ندارد	۷	۲۸	۱۰	۴۰	
بیش از ۱۶۰۰	دارد	۱	۴	۱	۴	۰/۹۸۷
	ندارد	۱۵	۶۰	۸	۳۲	

نوزادان به دنیا آمده با زمان پارگی کیسه آب بیش از ۱۸ ساعت، در هر دو گروه نوزادان دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا، ۴٪ بود. در واقع اثربخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدهای بین دو گروه بر حسب زمان پارگی کیسه آب کمتر از ۱۸ ساعت ( $p=0/576$ )، همزمان ( $p=0/555$ ) و بیش از ۱۸ ساعت ( $p=0/988$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۶).

درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در گروه نوزادان به دنیا آمده با زمان پارگی کیسه آب کمتر از ۱۸ ساعت، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا، به ترتیب ۴٪ و ۱۶٪ بود. در گروه نوزادان به دنیا آمده با زمان پارگی کیسه آب همزمان، دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید؛ درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق ۴٪، و در گروه دریافت کننده سوروانتا، این میزان ۸٪ بود. این میزان در گروه

جدول ۶. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه‌ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر حسب زمان پارگی کیسه آب (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

زمان پارگی کیسه آب	پیامد	سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		سوروانتا (تعداد=۲۵)		P-value
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
کمتر از ۱۸ ساعت	دارد	۱	۴	۴	۱۶	۰/۵۷۶
	ندارد	۳	۱۲	۴	۱۶	
همزمان	دارد	۱	۴	۲	۸	۰/۵۵۵
	ندارد	۱۹	۷۶	۱۲	۴۸	
بیش از ۱۸ ساعت	دارد	۱	۴	۱	۴	۰/۹۸۸
	ندارد	-	-	۲	۸	

درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در گروه نوزادانی که با عمل سزارین به دنیا آمده بودند، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا؛ به ترتیب ۸٪ و ۲۰٪ بود. در گروه نوزادان به دنیا آمده بصورت طبیعی، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید؛ درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق ۴٪ و در گروه دریافت کننده سوروانتا، ۸٪ بود. در اثربخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدهای بین دو گروه بر حسب نوع زایمان سزارین ( $p=0/226$ ) و طبیعی ( $p=0/988$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۷).

جدول ۷. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه‌ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر حسب نوع زایمان (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

P-value	سوروانتا (تعداد=۲۵)		سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		پیامد	نوع زایمان
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۲۲۶	۲۰	۵	۸	۲	دارد	سزارین
	۵۶	۱۴	۷۶	۱۹	ندارد	
۰/۹۸۸	۸	۲	۴	۱	دارد	طبیعی
	۱۶	۴	۱۲	۳	ندارد	

درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در نوزادانی که مدت زمان حمایت تنفسی آنها کمتر از ۳۰ ساعت بود، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا؛ به ترتیب ۱۲٪ و ۲۰٪ تعیین شد، و از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ( $p=0/050$ ). در نوزادانی که مدت زمان حمایت تنفسی آنها حداقل ۳۰ ساعت بود، هیچ پیامدی حاصل از تزریق سوروانتا+ بودزوناید دیده نشد. اما در گروه دریافت کننده سوروانتا، این میزان ۸٪ بود و این تفاوت آماری معنادار بود ( $p=0/040$ ) (جدول ۸).

جدول ۸. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه‌ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر حسب مدت زمان حمایت تنفسی (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

P-value	سوروانتا (تعداد=۲۵)		سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		پیامد	مدت زمان حمایت تنفسی (ساعت)
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۰۵	۲۰	۵	۱۲	۳	دارد	کمتر از ۳۰ ساعت
	۵۶	۱۴	۴۴	۱۱	ندارد	
*۰/۰۴	۸	۲	-	-	دارد	حداقل ۳۰ ساعت
	۱۶	۴	۴۴	۱۱	ندارد	

\*:  $p < 0/05$

در نوزادانی که دفعات تزریق آنها یک بار بود، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید؛ درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق ۸٪ و در گروه دریافت کننده سوروانتا، ۲۴٪ بود. در نوزادانی که دفعات تزریق آنها دو بار بود، در هر دو

دفعات تزریق سوروانتا یک دفعه ( $p=0/247$ ) و دو دفعه

( $p=0/988$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۹).

جدول ۹. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه‌ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر حسب دفعات تزریق سورفاکتانت تجویزی (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

P-value	سوروانتا (تعداد=۲۵)		سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		پیامد	دفعات تزریق سورفاکتانت
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۲۴۷	۲۴	۶	۸	۲	دارد	یک
	۷۲	۱۸	۸۰	۲۰	ندارد	
۰/۹۸۸	۴	۱	۴	۱	دارد	دو
	-	-	۸	۲	ندارد	

۸٪ از نوزادان دیده شد، اما در در گروه دریافت کننده سوروانتا، درصد فراوانی پیامدهای تزریق ۱۶٪ بود. در اثربخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا به تنهایی، بر حسب نیاز به تهویه مکانیکی، تفاوت معنی داری دیده شد ( $p=0/047$ )، اما این تفاوت در گروه عدم نیاز به تهویه مکانیکی ( $p=0/988$ ) تفاوت معناداری نداشت (جدول ۱۰).

جدول ۱۰. فراوانی پیامدهای تزریق داخل تراشه‌ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر حسب نیاز به تهویه مکانیکی (درصدهای فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

P-value	سوروانتا (تعداد=۲۵)		سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		پیامد	نیاز به تهویه مکانیکی
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی		
۰/۰۴۷*	۲۰	۵	-	-	دارد	بله
	۶۰	۱۵	۷۶	۱۹	ندارد	
۰/۹۸۸	۱۶	۴	۸	۲	دارد	خیر
	۴	۱	۱۶	۴	ندارد	

\*:  $p < 0/05$

استفاده از تهویه مکانیکی بیشتر از ۱۲ ساعت، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید؛ درصد فراوانی پیامدهای مشاهده شده حاصل از تزریق ۸٪، و در گروه دریافت کننده سوروانتا؛ درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق ۱۶٪ بود.

بر اساس مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی کمتر از ۱۲ ساعت، در گروه دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید؛ هیچ پیامدی مشاهده نشد. اما در در گروه دریافت کننده سوروانتا؛ درصد فراوانی پیامدهای تزریق ۲۰٪ بود. بر اساس مدت زمان

اثر بخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا به تنهایی، مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی بیشتر از ۱۲ ساعت بر اساس مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی کمتر از ۱۲ ساعت تفاوت معناداری داشت ( $p=0/047$ )، اما بر اساس

جدول ۱۱. مقایسه پیامدهای تزریق داخل تراشه ای سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، بر اساس مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی (درصد های فراوانی بر اساس تعداد ۲۵ نفر داخل هر گروه گرفته شده است)

مدت زمان استفاده از تهویه مکانیکی (ساعت)	پیامد	سوروانتا+ بودزوناید (تعداد=۲۵)		سوروانتا (تعداد=۲۵)		P-value
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
کمتر از ۱۲ ساعت	دارد	-	-	۵	۲۰	* $0/047$
	ندارد	۱۹	۷۶	۱۵	۶۰	
بیشتر از ۱۲ ساعت	دارد	۲	۸	۴	۱۶	۰/۹۸۸
	ندارد	۴	۱۶	۱	۴	

\*: $p<0/05$

## بحث

در گروه دارویی سوروانتا به تنهایی، بیشتر مشاهده شد. اثر بخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدها در نوزادان موثر تر بود. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی که توسط Sadeghi و همکاران (۲۰۱۴) در ایران به منظور بررسی توانایی بالقوه بودزوناید استنشاقی در پیشگیری از بروز دیسپلازی برونکوپولمونی در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی صورت پذیرفت، نوزادان به طور تصادفی در دو گروه مداخله با بودزوناید و گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند (۳۵ نوزاد در هر گروه). براساس نتایج این مطالعه تعداد نوزادانی که نیازمند دریافت دو دوز سورفکتانت بودند در گروه مداخله با بودزوناید به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود. این درحالی است که مدت زمان نیاز به تحت فشار مثبت مداوم راه هوایی، تعداد نوزادان نیازمند تهویه مکانیکی تهاجمی، تعداد نوزادان مبتلا به بیماری ریوی مزمن و / یا پنوموتوراکس، تعداد نوزادان نیازمند دریافت سه دوز سورفکتانت، شیوع خونریزی داخل بطنی با درجات یک، دو و سه، بروز دیسپلازی

سندرم زجر تنفسی نوزادان اساساً نوزادان نارس را تحت تأثیر قرار می دهد. امروزه روش های درمانی، از جمله کورتیکواستروئیدهای قبل از تولد، سورفکتانت ها، و مراقبت های تنفسی پیشرفته نوزاد، نتایج را بهبود بخشیده است (۱). در این مطالعه داده های ثبت شده از ۵۰ نوزاد نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی در دو گروه با تجویز داخل تراشه ای سوروانتا (۲۵ مورد) و تجویز سوروانتا+ بودزوناید (۲۵ مورد) تجزیه و تحلیل شد. پیامدهای تجویز داخل تراشه ای بین دو گروه سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا در نوزادان، براساس میزان بروز خونریزی داخل بطنی (۱۲٪ در مقابل ۲۰٪)، پنوموتوراکس (صفر در مقابل ۴٪)، پنومونی (صفر در مقابل ۸٪)، بیماری مزمن ریوی (صفر در مقابل ۸٪)، لکومالاسی پری و نیتلاتور (فرم نوروپاتولوژیک اصلی آسیب مغزی در نوزادان نارس) (صفر در مقابل ۸٪)، عوارض قلبی (صفر در مقابل ۴٪) و مرگ و میر (۱۲٪ در مقابل ۲۰٪) تفاوت معنی داری داشتند. به طور کلی میزان عوارض و پیامدهای بیماری

توسط نبولایزر تحت درمان قرار گرفتند. نتایج این بررسی نشان داد که از نظر شیوع تهویه مکانیکی تهاجمی، مجرای شریانی باز، خونریزی داخل بطنی، نشت هوا یا بیماری مزمن ریه در هر دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت (۱۵). درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در گروه نوزادان به دنیا آمده با وزن هنگام تولد ۱۶۰۰ گرم و کمتر دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید در مقابل سوروانتا، کمتر بود (۸٪ در مقابل ۲۴٪). در گروه نوزادان به دنیا آمده با وزن هنگام تولد بیشتر از ۱۶۰۰ گرم دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید و سوروانتا، این میزان در هر دو گروه ۴٪ بود. در بررسی حاضر میزان عوارض بین دو گروه بر حسب وزن هنگام تولد در مطالعه حاضر تفاوت معنی دار نداشت، اما در هر دو گروه دارویی، در نوزادان با وزن پایین تر، فراوانی عوارض بیشتر بود. در مطالعه‌ای که توسط Yeh و همکارانش (۲۰۱۶) به روش کارآزمایی بالینی در سه مرکز در ایالات متحده و تایوان به منظور مقایسه اثر تجویز داخل تراشه‌ای سورفکتانت + بودزوناید با سورفکتانت به تنهایی صورت پذیرفت، ۲۶۵ نوزاد نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی به طور تصادفی در دو گروه مداخله (۱۳۱ نفر) و کنترل (۱۳۴ نفر) مورد ارزیابی قرار گرفتند. براساس نتایج این مطالعه، میزان بروز دیسپلازی برونکوپولمونی یا مرگ و میر در نوزادان گروه مداخله به طور معنی داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. تعداد دوزهای مورد نیاز سورفکتانت در گروه مداخله به طور معنی داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی، تجویز داخل تراشه-ای سورفکتانت + بودزوناید در مقایسه با سورفکتانت به تنهایی میزان بروز دیسپلازی برونکوپولمونی یا مرگ و میر را، بدون بروز عوارض جانبی فوری، به طور معنی داری کاهش می‌دهد (۱۶). Jónsson و همکاران (۲۰۰۰) در مطالعه‌ای کارآزمایی بالینی به بررسی اثر تجویز بودزوناید بر نیاز به اکسیژن در نوزادان نارس با خطر بالای ابتلا به بیماری ریوی

برونکوپولمونی، و میزان مرگ و میر نوزادان، فاقد تفاوت معنی داری در دو گروه مورد مطالعه بود. نتایج این مطالعه نشان دهنده کاهش میزان بروز بیماری ریوی مزمن در نوزادان تحت مداخله با بودزوناید، علی‌رغم عدم وجود تفاوت معنادار با گروه کنترل بود (۱۲). درصد فراوانی پیامدهای حاصل از تزریق، در گروه نوزادان به دنیا آمده در سن حاملگی ۳۱ سال و کمتر (۸٪ در مقابل ۲۴٪) و بیش از ۳۱ سال (صفر در مقابل ۴٪) دریافت کننده سوروانتا+ بودزوناید کمتر از سوروانتا می‌باشد. بنابراین اثربخشی سوروانتا+ بودزوناید در مقایسه با سوروانتا به تنهایی در کاهش عوارض و پیامدهای بین دو گروه موثر بود. سورفاکتانت به‌همراه تجویز تحت فشار مثبت مداوم راه‌هوایی به عنوان پایه‌ای برای مدیریت سندرم زجر تنفسی نوزاد در نظر گرفته می‌شود. سندرم زجر تنفسی نوزاد نوزاد تازه متولد شده یکی از مهمترین دلایل ابتلا به نوزادان نارس است. با افزایش سن حاملگی شیوع این بیماری کاهش می‌یابد. در بیشتر موارد، تشخیص براساس یافته‌های آزمایشات بالینی و رادیوگرافی اتفاق می‌افتد. تظاهرات بالینی این بیماری شامل غرغره کردن، عقب نشینی بین دنده‌ای و زیر استخوانی، برافروختگی بینی، کبود شدن و افزایش نیاز به اکسیژن رسانی است، این علائم اندکی پس از تولد بروز می‌کنند. هیچ یک از مداخلات انجام شده برای مدیریت سندرم زجر تنفسی نوزادان در ۲۰ سال گذشته بیش از تجویز سورفاکتانت بر این بیماری تأثیر نگذاشته است. تجویز سورفاکتانت غیر قابل انکار با افزایش حجم ریه، ظرفیت باقیمانده عملیاتی، بهبود نسبت تهویه به پرفیوژن (وارد کردن یا رساندن مایع به داخل بافت (تزریق به داخل رگهای خونی))، بهبود اکسیژناسیون و شیوع نشت هوا کمتر همراه است (۱۴)، (۱۳). در تحقیقی که توسط Berggren و همکاران (۲۰۰۰) انجام شد، ۳۲ نوزاد تازه متولد شده با سندرم زجر تنفسی، با سن حاملگی ۲۷ تا ۳۴ هفته در هر دو گروه، با هر گروه شامل ۱۶ نوزاد، با فشار مثبت مداوم راه‌هوایی با تجویز سورفاکتانت

مزمّن پرداختند. در این مطالعه ۲۷ نوزاد نارس مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان دهنده این بود که نوزادان دریافت کننده بودزوناید دارای تغییر نسبی بالاتر در شاخص اکسیژن رسانی بوده و طول مدت لوله گذاری کوتاه‌تری داشتند. بودزوناید استنشاقی در روز هفتم زندگی نوزادان دارای خطر بالای ابتلا به بیماری ریوی مزمّن نیاز به تهویه مکانیکی را همچون دگزامتازون داخل وریدی کاهش داد و فاقد عوارض جانبی قابل توجه بود (۱۷). در بررسی انجام شده دیگری که توسط Moschino و همکارانش (۲۰۲۱) در ایتالیا انجام شد، بصورت مشابه با بررسی حاضر کارایی سورفکتانت+ بودزوناید داخل تراشه با سورفکتانت به تنهایی در کاهش میزان دیسپلازی برونکوپولمونی در نوزادان زودرس با وزن بسیار کم در هنگام تولد و مبتلا به سندرم زجرتنفسی شدید بررسی شد. کاهش فشار خون، نیاز به حمایت اینوتروپیک در ۵ روز اول، در کسانی که درمان ترکیبی را دریافت کردند کمتر بود. نتایج اولیه این مطالعه گذشته‌نگر بصورت مشابه با بررسی ما نشان داد که درمان ترکیبی سورفکتانت+ بودزوناید در نوزادان زودرس با وزن بسیار کم در هنگام تولد و مبتلا به سندرم زجرتنفسی شدید بی‌خطر بود (۱۸). در متآنالیز انجام شده توسط Tang و همکارانش (۲۰۲۲) در چین، نتایج اثربخشی و ایمنی استفاده ترکیب اولیه راه هوایی از سورفکتانت+ بودزوناید برای پیشگیری از دیسپلازی برونکوپولمونی در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجرتنفسی در مقایسه با استفاده از سورفکتانت به تنهایی برتری دارد. استفاده از سورفکتانت+ بودزوناید تزریقی داخل تراشه ای، باعث کاهش دیسپلازی برونکوپولمونی، کاهش بروز مجرای شریانی باز، مرگ و میر، کاهش و طول مدت زمان تهویه کمکی، بستری شدن در بیمارستان شد و با افزایش پیامدهای نامطلوب مرتبط نبود. این متآنالیز نشان داد که استفاده زود هنگام از سورفکتانت+ بودزوناید توسط راه هوایی ممکن است یک عمل بالینی موثر

و ایمن برای پیشگیری از دیسپلازی برونکوپولمونی در نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجرتنفسی باشد، به ویژه زمانی که بودزوناید از طریق القای داخل تراشه تحویل داده شود (۱۹).

بودزوناید یک کورتیکواستروئید ضد التهاب است که اثرات قوی گلوکوکورتیکوئیدی و ضعیف مینرالوکورتیکوئیدی دارد. التهاب یک بخش مهم پاتوژنز آسم است. این دارو میزان سنتز پروتئین را کنترل می‌کند و مهاجرت لکوسیت‌های پلی مورفونوکلر و فیروبلاست را کاهش می‌دهد. بودزوناید به رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی خصوصاً رسپتورهای پردنیزون و کورتیزول متصل شده و باعث سرکوب سطح کورتیزول و عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌شود. علاوه بر این باعث کاهش واکنش پذیری مجاری هوایی به هیستامین می‌شود. به طور کلی فرم تنفسی داروی بودزوناید شروع اثر سریع دارد و می‌تواند طی ۲۴ ساعت از شروع مصرف، سبب بهبود در کنترل آسم شود (۱۰). نتایج مطالعه ما نشان داد که به طور کلی میزان پیامدهای ناشی از تجویز داخل تراشه سوروانتا+ بودزوناید در نوزادان نارس، کمتر مشاهده شد. بیشترین پیامد در هر دو گروه، خونریزی داخل بطنی بود و در گروهی که سوروانتا+ بودزوناید دریافت کرده بودند، پنوموتوراکس، پنومونی، بیماری ریوی مزمّن، لکومالاسی پری ویتیلاتور و عوارض قلبی مشاهده نشد. فراوانی عوارض و پیامدها در گروه دارویی سوروانتا ۱ سی سی، بدون بودزوناید ۰/۲۵ میلی گرم بیشتر بود، بنابراین در نظر گرفتن میزان مصرفی در درمان بیماران می‌بایست در نظر گرفته شود. سوروانتا+ بودزوناید اثرات بهتر، و پیامدهای کمتری را به همراه دارد. میزان پیامدهای بین دو گروه بر حسب نیاز به تهویه مکانیکی تفاوت معناداری داشت و در گروه دارویی سوروانتا+ بودزوناید، فراوانی عوارض در نوزادان نیازمند تهویه مکانیکی بیشتر بود. اقدامات درمانی سریع و مناسب جهت بهبودی و زنده نگه داشتن نوزادان با

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین بابت حمایت مالی و تأمین اعتبار جهت انجام طرح پایان نامه (کد اخلاق: IR.QUMS.REC.1399.386) قدردانی می‌گردد. هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندگان برای انتشار این مقاله وجود ندارد.

سندروم زجر تنفسی بسیار حائز اهمیت است. مطالعات بیشتر برای ارتقا مراقبت‌های استاندارد برای استفاده از سورفاکتانت به همراه یک داروی جانبی لازم است.

## تشکر و قدردانی

## منابع

- 1.Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem. P T. 2019;44(1):12-14.
- 2.Ekhaguere OA, Okonkwo IR, Batra M, Hedstrom AB. Respiratory distress syndrome management in resource limited settings-Current evidence and opportunities in 2022. Front Pediatr. 2022;10:961509.
- 3.Ettinger M. Antiviral and antibacterial actions of monolaurin and lauric acid. Mol Cell Biochem. 2005;272(1-2):29-34.
- 4.Saichek RE, Reddy KR. Electrokinetically enhanced remediation of hydrophobic organic compounds in soils: a review. Critical reviews in environmental science and technology. 2005;35(2):115-192.
- 5.Vasconcelos T, Marques S, Sarmento B. The biopharmaceutical classification system of excipients. Ther Deliv. 2017;8(2):65-78.
- 6.Shimogaki H, Takeuchi K, Nishino T, Ohdera M, Kudo T, Ohba K, et al. Purification and properties of a novel surface-active agent-and alkaline-resistant protease from Bacillus sp. Y. Agric Biol Chem. 1991;55(9):2251-2258.
- 7.Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. a systematic review. Am J Physiol Lung Cell. Mol. 2015;308(7):L587-602.
- 8.Tsao K, Hawgood S, Vu L, Hirose S, Sydorak R, Albanese CT, Farmer DL, Harrison MR, Lee H. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. J Pediatr Surg. 2003;38(3):508-510.
- 9.Enhorning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial. Pediatrics. 1985;76(2):145-153.
- 10.Szeffler SJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulized corticosteroid. Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(4):S175-83.
- 11.Van Hoogevest P, Wendel A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. Eur J Lipid Sci Technol. 2014;116(9):1088-1107.
- 12.Sadeghnia A, Tanhaei M, Mohammadzadeh M, Nemati M. A comparison of surfactant administration through i-gel and ET-tube in the treatment of respiratory distress syndrome in newborns weighing more than 2000 grams. Adv Biomed Res. 2014;3:160.
- 13.Hamvas A. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal- Perinatal Medicine. 9th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2011. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome; pp. 1106–1111.
- 14.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;19(2):137-141.



15. Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B, et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2000;89:460-464.
16. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Hsuan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):86-95.
17. Jónsson B1, Eriksson M, Söder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 2000;89:1449-55.
18. Moschino L, Nardo D, Bonadies L, Stocchero M, Res G, Priante E, et al. Intra-tracheal surfactant/budesonide versus surfactant alone: Comparison of two consecutive cohorts of extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2114-24.
19. Tang W, Chen S, Shi D, Ai T, Zhang L, Huang Y, et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(2):455-69.