

# بررسی فراوانی عوارض ناشی از مصرف سورفاکتانت اگزوزن در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) تهران، بین سالهای

۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲

## چکیده

زمینه و هدف: بیماری هیالین مامبران (Hyalin Membrane Disease=HMD)، یکی از علل عمده مرگ و میر در نوزادان نارس محسوب می‌شود. سورفاکتانت اگزوزن یکی از درمان‌های حیات‌بخش در این بیماری به شمار می‌رود. هدف از این مطالعه، تعیین فراوانی عوارض ناشی از مصرف سورفاکتانت اگزوزن در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بود.

روش بررسی: کلیه نوزادان مبتلا به HMD بستری در NICU (Neonatal Intensive Care Unit) بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) که در آنها از سورفاکتانت اگزوزن استفاده شده بود، وارد مطالعه شدند و اطلاعات موجود در پرونده آنها استخراج شده و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۳۶ بیمار وارد مطالعه شدند که ۴۷/۲٪ موارد، دختر و ۵۲/۸٪ از آنها، مذکر بودند. متوسط سنی افراد مورد مطالعه، ۳۲/۱۳ هفته با انحراف معیار ۲/۸۹ هفته بود. متوسط وزن افراد مورد مطالعه، ۱۷۲۵ گرم با انحراف معیار ۶۰۱/۸ گرم بود. ۵ نفر معادل با ۱۴٪ افراد مورد مطالعه، خونریزی ریه داشتند که هر ۵ نفر فوت کردند و از این تعداد، ۳ بیمار، مونث و ۲ نفر، مذکر بودند که اختلاف معنی‌داری بین دو جنس موجود نبود. افت اشباع اکسیژن در ۱۰ مورد (۲۷/۷٪) ایجاد شد که ۶ مورد، پسر و ۴ مورد، دختر بودند. افت فشار خون نیز در ۱۳ مورد (۳۶٪) مشاهده شد که ۹ مورد، پسر و ۴ مورد، دختر بودند. میزان کلی بروز عوارض به طور معنی‌داری با کاهش سن رحمی و وزن تولد مرتبط بود. همچنین به طور معنی‌داری میزان مرگ و میر در موارد خونریزی ریه بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج این مطالعه و نیز مقایسه این نتایج با مطالعات دیگر می‌توان این گونه استناد کرد که بروز خونریزی ریه و مرگ و میر ناشی از آن، به دنبال تزریق سورفاکتانت اگزوزن در این مطالعه، بیش‌تر بوده است که علت آن را باید در مطالعات بعدی جستجو کرد. در هر حال این مطالعه در کشور ما از محدود مطالعات انجام شده می‌باشد و از این حیث تقریباً منحصر به فرد می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱- سورفاکتانت اگزوزن ۲- عوارض ۳- بیماری هیالین مامبران

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۱/۴، تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۱۲

## مقدمه

سورفاکتانتی که از ریه همه پستانداران به وسیله شستشوی آلوئول‌ها بدست می‌آید در واقع توسط سلولهای تیپ II آلوئول ساخته می‌شود و شامل اجزای زیر است:

۱- ۸۰٪ فسفولیپید که جز اصلی آن فسفاتیدیل کولین است.

۲- ۱۰٪ پروتئین شامل SP-A، SP-B، SP-C، SP-D. (Surfactant protein=Sp).

(I) استادیار و فوق‌تخصص بیماری‌های نوزادان، بیمارستان علی‌ابن‌ابیطالب، جاده خاش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی زاهدان، زاهدان، ایران (\*مؤلف مسؤول).

(II) استاد و فوق‌تخصص بیماری‌های نوزادان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان شریعتی، خیابان وحید دستجردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

۲-۱۰٪ لیپیدهای خنثی<sup>(۱)</sup>

سنتز سورفاکتانت از هفته ۲۴ بارداری شروع و در هفته‌های ۲۸ تا ۳۲ در مایع آمنیوتیک ظاهر می‌شود و بعد از هفته ۳۵ بارداری سطح آن به حد تکامل می‌رسد. در صورت وقوع زایمان قبل از هفته ۳۵ بارداری، به علت عدم تکامل سنتز سورفاکتانت، احتمال بروز بیماری هیالین مامبران وجود دارد.<sup>(۱)</sup>

در بیماری هیالین مامبران به علت کاهش سورفاکتانت و افزایش کشش سطحی، آتلکتازی ایجاد می‌گردد که آتلکتازی ایجاد شده سبب کاهش ظرفیت عملکردی باقیمانده ریه و هیپوکسی شریانی و هیپرکاری می‌شود. کاهش کمپلیانس ریه سبب افزایش تقلائی نوزاد و ایجاد توکسیدگی دیواره قفسه سینه می‌گردد.<sup>(۲)</sup>

درمان‌های مختلفی برای نوزادان مبتلا به بیماری هیالین انجام می‌شود که شامل تجویز اکسیژن، تهویه مکانیکی و تجویز سورفاکتانت اگزوزن می‌باشد و از این میان، سورفاکتانت از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و به عنوان یکی از درمان‌های اصلی شناخته شده است.<sup>(۳)</sup>

تجویز سورفاکتانت به صورت اگزوزن منجر به بهبودی سریع در اکسیژناسیون و کاهش درجه حمایت تهویه مکانیکی می‌شود. همچنین سورفاکتانت باعث کاهش فشار شریانی ریوی و افزایش جریان خون از مجرای شریانی از سمت سیستمیک به سمت ریوی می‌شود.<sup>(۳-۱۰)</sup>

سورفاکتانت اگزوزن به ۲ شکل در بازار موجود است:

۱- طبیعی (Survanta, curosurf, infrasurf)

۲- سینتتیک (exosurf).<sup>(۳)</sup>

استفاده از سورفاکتانت طبیعی برای درمان HMD باعث کاهش مرگ و میر به میزان ۴۰٪ و کاهش پنوموتوراکس به میزان ۶۵٪ خواهد شد. در عین حال، هیچ اثر مثبتی از سورفاکتانت طبیعی در جهت کاهش میزان بروز خونریزی داخل بطنی، بازماندن مجرای شریانی یا دیسپلازی برونکوپولمونر مشاهده نشده است.

هر چند کارآزمایی‌های کنترل شده و تصادفی انجام شده‌اند، اما اکثر آنها کوچک بوده‌اند.<sup>(۱-۴)</sup> به هر حال با وجود منافع غیرقابل انکار تجویز سورفاکتانت در درمان HMD، متأسفانه بروز این عوارض بخصوص هموراژی پولمونر، مصرف این داروی حیات‌بخش را در بعضی از مراکز درمانی محدود کرده است. در این تحقیق به بررسی شیوع عوارض سورفاکتانت و مرگ و میر ناشی از مصرف آن پرداخته شده است.

### روش بررسی

در این طرح که به صورت مقطعی - توصیفی و بررسی داده‌های موجود (Existing data study) انجام گردید، پرونده تمامی نوزادانی که با تشخیص HMD در فاصله زمانی بین سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان حضرت علی (ع) بستری شده بودند و سورفاکتانت دریافت نموده بودند، انتخاب شدند. (نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته که با تشخیص HMD تحت تهویه مکانیکی قرار گرفته بودند و سن پس از تولد آنها کمتر از ۴۸ ساعت بوده است، کاندید دریافت سورفاکتانت بودند).

سورفاکتانت استفاده شده از ۲ نوع سنتتیک (Exosurf) با دوز ۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و طبیعی (survanta) با دوز ۴ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود که به وسیله دستیاران فوق تخصصی و از طریق لوله تراشه به داخل ریه تزریق شد. کلیه عوارض و مرگ و میر ایجاد شده در ۷۲ ساعت اول بعد از تزریق، بررسی شد.

قابل ذکر است که روش نمونه‌گیری در این طرح، سرشماری (Census) بود و پرونده کلیه بیماران واجد شرایط، مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات مورد نیاز با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده در فرم‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده، یادداشت شد. کلیه اطلاعات، کدگذاری شده و توسط برنامه آماری SPSS

(Ver. 11.5) مورد آنالیز توصیفی و تحلیلی قرار گرفتند.

**یافته‌ها**

در این مطالعه توصیفی - مقطعی که به منظور بررسی فراوانی عوارض مصرف سورفاکتانت اگزوزن در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان حضرت علی (ع) بین سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ انجام شد، ۳۶ بیمار وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۴۷/۲٪ موارد، دختر و ۵۲/۸٪ نیز مذکر بودند.

متوسط سنی افراد مورد مطالعه، ۳۲/۱۳ هفته با انحراف معیار ۲/۸۹ هفته بود که نیمی از افراد، سن رحمی زیر ۳۲ هفته داشتند. سن رحمی بیماران مورد مطالعه بین ۲۷ تا ۳۶ هفته متغیر بود. متوسط وزن افراد مورد مطالعه، ۱۷۲۵ گرم با انحراف معیار ۶۰۱/۸ گرم بود، طوری که وزن نیمی از موارد، بالای ۱۷۷۵ گرم بود. ماکزیمم و مینیمم وزنی بین ۷۵۰ تا ۲۷۵۰ گرم بود.

۵ نفر (۱۴٪) از افراد مورد مطالعه دچار خونریزی ریه شدند که از این تعداد، ۳ مورد مونث و ۲ مورد مذکر بودند و اختلاف آماری معنی‌داری بین دو جنس موجود نبود. افت اشباع اکسیژن در ۱۰ مورد (۲۷/۷٪) ایجاد شد که ۶ مورد، پسر و ۴ مورد، دختر بودند. همچنین افت فشار خون نیز در ۱۳ مورد (۳۶۵) ایجاد شد که با تزریق نرمال سالین و شروع دوپامین سعی در اصلاح فشار خون این بیماران شد که در نهایت ۵ نفر از این گروه فوت شدند.

میزان کلی بروز عوارض به طور معنی‌داری با کاهش سن رحمی و وزن تولد مرتبط بود (Fischer Exact  $P < 0/05$ ). میزان مرگ و میر در گروهی که خونریزی ریوی داشتند، ۵ مورد (معادل ۲۸/۴٪) بود. ۸ بیمار (۶۱/۵٪) خونریزی ریوی نداشتند و بعد از ۷۲ ساعت به دلیل عوارض پره‌ماچوریتی، عفونت و اختلالات تغذیه‌ای فوت کردند. میزان کلی مرگ و میر، ۱۳ مورد معادل با ۳۶٪ بود (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱ -** مقایسه نتایج آماری میانگین سن رحمی، وزن، عوارض و مرگ و میر بین دختران و پسران مورد مطالعه

تعداد	پسر	دختر	کل
میانگین سن رحمی	۱۹	۱۷	۳۶
میانگین وزن	۳۲/۰۵	۳۲/۲۱	۳۲/۱۳
خونریزی ریوی	۲	۳	۵
افت فشار خون	۹	۴	۱۳
افت اشباع اکسیژن	۶	۴	۱۰
مرگ و میر	۸	۵	۱۳

**بحث**

امروزه با توجه به وقوع زیاد زایمان‌های پیش از موعد و توسعه مراکز مراقبت‌های ویژه نوزادان، بیماری غشای هیالن که خطر اصلی تهدید کننده حیات نوزاد نارس در زمینه تنفسی می‌باشد، به عارضه‌ای قابل پیشگیری و نیز تا حد زیادی قابل درمان تبدیل شده است.<sup>(۱-۴)</sup>

با معرفی روشهای درمانی جدید در زمینه درمان HMD و در صدر آنها استفاده از سورفاکتانت، مطالعات زیادی در جهت تعیین اثر سوئمنند سورفاکتانت در درمان HMD انجام شد. در ابتدا از سورفاکتانت مصنوعی در درمان HMD نوزادی استفاده می‌شد، اما در حال حاضر سورفاکتانت طبیعی رواج بیشتری یافته است<sup>(۱-۴)</sup>، اما بروز عوارض جانبی این محصول، استفاده از این دارو را در بعضی از مراکز به صورت محتاطانه محدود کرده است. این عوارض عبارتند از: افت فشار خون، افت اشباع اکسیژن، انسداد لوله، ریفلاکس و خونریزی ریه که تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق می‌تواند دیده شود. در این بین، خونریزی ریه به دلیل تأثیری که بر روی مرگ و میر نوزاد می‌گذارد، از اهمیت بیشتری برخوردار است.<sup>(۱-۴)</sup>

مطالعات متعددی که در جهت تعیین فراوانی بروز عوارض این محصول و مقایسه آن با نوع مصنوعی و نیز موارد عدم استفاده از سورفاکتانت انجام شدند، بر این نکته تأکید دارند که نوزادان با هر سن رحمی و نیز هر وزن هنگام تولد از مصرف سورفاکتانت سود می‌برند.<sup>(۱-۸)</sup> اما در

سورفاکتانت، به طور اختصاصی با ایجاد استعداد خونریزی ریوی مرتبط نیست.<sup>(۷)</sup>

Stevenson D و همکاران، مطالعه‌ای جهت بررسی عوارض سورفاکتانت به صورت کارآزمایی بالینی انجام دادند که طی آن مشخص شد، خونریزی ریوی در نوزادانی که سورفاکتانت دریافت کرده بودند، به میزان بیشتری مشاهده گردید (۲ در برابر ۱۲ با  $P=0/006$ ) اما مرگ ناشی از HMD در گروه مورد، کاهش یافت ( $P=0/046$ ).<sup>(۸)</sup>

Garland J و همکاران در مطالعه‌ای با هدف بررسی خطر خونریزی ریوی در نوزادانی که از نظر بالینی، تشخیص مجرای شریانی باز (Patent Ductus Arteriosus=PDA) برای آنها مطرح شده بود و به منظور درمان سورفاکتانت صناعی دریافت نموده بودند، ۲۳۳ نوزاد با وزن کمتر از ۱۷۰۰ گرم را که به علت HMD، سورفاکتانت دریافت کرده بودند، مورد مطالعه قرار دادند. نتایج مطالعه نشان داد که در ۶٪ بیماران، خونریزی رخ داده است و ۳۲٪ بیماران دچار خونریزی ریوی، ظرف ۱۴ روز پس از خونریزی فوت کرده‌اند.<sup>(۹)</sup>

در این مطالعه نیز که به منظور بررسی عوارض و نیز مرگ و میر ناشی از درمان با سورفاکتانت اگزوزن انجام گرفت، ۳۶ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند همان گونه که در نتایج مطالعه مشاهده می‌شود، میانگین سنی رحمی آنها  $22/13 \pm 2/8$  هفته بوده است و نیمی از موارد، سن بیشتر از ۳۲ هفته داشتند. همچنین ۲۷٪ موارد، سن رحمی بیشتر یا مساوی ۳۵ هفته، داشتند، بنابراین تعداد اطفال پره‌ترم مورد مطالعه نسبت به مطالعات دیگر کمتر بود. همچنین وزن هنگام تولد نیز در نیمی از موارد، بیش از ۱۷۷۵ گرم بوده است و میانگین وزن تولد نیز  $1725 \pm 60/1/8$  گرم بود.

میزان مرگ و میر ناشی از خونریزی ریوی به علت مصرف سورفاکتانت در این مطالعه،  $28/4\%$  بوده است، که در مقایسه با مطالعه گارلند و همکارانش، از میزان بیشتری برخوردار است که این خود نشان دهنده مورتالیتیه بیشتری نسبت به سایر مطالعات می‌باشد.<sup>(۹)</sup> میزان بروز خونریزی ریوی،  $14\%$  بوده است که این میزان در مقایسه با تمام

این میان اکثریت قریب به اتفاق محققان با استناد به نتایج مطالعاتشان اظهار کرده‌اند که علی‌رغم کاهش مرگ و میر در زمینه استفاده از سورفاکتانت در درمان HMD، بروز عوارضی نظیر خونریزی ریوی با استفاده از سورفاکتانت تغییر یافته و یا بیش‌تر می‌شود.<sup>(۸-۱۰)</sup>

راجو و لانگن برگ در یک متاآنالیز که در مجله طب اطفال راجع به خونریزی ریوی ناشی از درمان با سورفاکتانت اگزوزن چاپ شده، کارآزمایی‌های بالینی در بیمارانی که در آنها خونریزی ریوی گزارش شده بود (گروه ۱) و آنهایی که گزارش نشده بود (گروه ۲) را مورد بررسی قرار دادند و در مجموع، ۳۳ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. در ۱۱ مورد، خونریزی ریوی گزارش شده بود و درصد کلی خونریزی در آنها ۳٪ بود. میزان خونریزی ریوی به طور معنی‌داری در صورتی که از سورفاکتانت طبیعی استفاده شده بود، بالاتر بود.<sup>(۵)</sup>

Giannakopoulou و همکاران در مقایسه سورفاکتانت طبیعی و سنتتیک در نوزادان زودرس مبتلا به سندرم زجر تنفسی در یک مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی، ۹۲ نوزاد بستری مبتلا به HMD را تحت مطالعه قرار دادند. مدت زمان نیاز به تهویه مکانیکی، نیاز به اکسیژن، طول مدت بستری در بیمارستان، میزان مرگ و میر در دوران نوزادی و عوارضی نظیر پنوموتوراکس، خونریزی داخل بطنی، سپتی‌سمی و دیسپلازی برونکوپولمونر در گروهی که سورفاکتانت سنتتیک دریافت کرده بودند، بیش‌تر بود. محققان نتیجه گرفتند که استفاده از سورفاکتانت طبیعی، مزایای بیش‌تری در مقایسه با انواع سنتتیک خواهد داشت.<sup>(۱)</sup>

Long W و همکاران، خونریزی ریوی ناشی از درمان نوزادان نارس با سورفاکتانت صناعی را در مطالعه مورد - شاهدهی بررسی کردند. میزان بروز خونریزی،  $1/9\%$  در نوزادان درمان شده و  $1\%$  در گروه کنترل بود. شمارش پلاکت‌ها، مقادیر هماتوکریت، و تعداد دفعات ترانسفیوژن با پلاکت و یا گلبول قرمز بین گروه‌های شاهد و کنترل تفاوتی نداشت. به این ترتیب محققان نتیجه گرفتند که درمان با

management of the newborn. 4th ed. Philadelphia: J B Lippincott; 1999. p. 510-12.

5- RaJu TV, Long Berg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: ametasrs. J Pediatrics 1996; 55(4): 37-41.

6- Ginnakopoulou C, Hatzidaki E, Korakaki E, Chirstodoulaki M, Margari KM, Mamoulakis D. Comparative randomized study: Administration of natural and synthetic surfactant to premature newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2002 Apr; 44(2): 117-21.

7- Long W, Corbet A, Allen A, McMillan D, Boros S, Vaughan R, et al. Retrospective search for bleeding diathesis among premature newborn infants with pulmonary hemorrhage after synthetic surfactant treatment. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *J Pediatr* 1992; 120(2Pt 2): S45-8.

8- Stevenson D, Walther F, Long W, Sell M, Pauly T, Gong A, et al. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. The American Exosurf Neonatal Study Group I. *J Pediatr* 1992; 120(2Pt 2): S3-12.

9- Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics* 1994; 94(5): 719-23.

10- Gaut Ham K Suresh, Roger F Soll. Exogenous Surfactants. In: Goldsmith Jay P, Karotkin Edward H. Assisted Ventilation of the neonate textbook. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. P: 329-40.

مطالعات انجام شده در این زمینه که ذکر آنها در بررسی متون رفت، بالاتر است.<sup>(۹-۵)</sup> همچنین هیپوتانسیون نیز در ۱۳ مورد دیده شد که این عارضه در مطالعات دیگر بررسی نشده است. نکته دیگر آن که میزان مرگ و میر در گروهی که دچار خونریزی ریوی نشده بودند، به طور معنی‌داری پایین‌تر بود و این یافته قابل انتظار بود.

### نتیجه‌گیری

بر طبق نتایج این مطالعه و نیز مقایسه این نتایج با مطالعات دیگر می‌توان این گونه استناد کرد که بروز خونریزی ریوی ناشی از درمان با سورفاکتانت در این مطالعه بیشتر از سایر مطالعات بوده است که در مطالعات بعدی باید علت این موضوع بررسی شود. همچنین به دلیل عدم درج دقیق نوع سورفاکتانت در پرونده‌ها، امکان مقایسه عوارض سورفاکتانت طبیعی و سنتتیک در این مطالعه وجود نداشت. اما آنچه در پایان باید اظهار کرد این است که به هر صورت، نوزاد پره‌ترم یا نزدیک ترم مبتلا به (Respiratory Distress Syndrome)=RDS سورفاکتانت سود می‌برد. همچنین قابل ذکر است که این مطالعه در کشور از محدود مطالعات انجام شده می‌باشد و از این حیث تقریباً منحصر به فرد است.

### فهرست منابع

- 1- Jobe A. Lung development and maturation. In: Fanaroff A, Martin R. Neonatal-perinatal medicine disease of the fetus and infant. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 973-991.
- 2- Carlo W, Difiore J. Assessment of pulmonary function. In: Fanaroff A, Martin R. Neonatal-perinatal medicine disease of the fetus and infant. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 950-5, 991-1001.
- 3- Rodrigues R, Martin R, Fanaroff A. Respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff A, Martin R. Neonatal-perinatal medicine disease of the fetus and infant. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 1001-1011.
- 4- Whitsett J, Pryhuber G, Rice W, Warner B, Wert S. Acute respiratory disorders. In: Avery G, Fletcher M, Macdonald M. Neonatology pathophysiology and

