

اثرات سورفاکتانت بر مرگ و میر و عوارض سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان

دکتر کامیار کامرانی*^۱، فوق تخصص نوزادان؛ دکتر رسول نصیری کالمرزی^۱، دستیار کودکان؛ دکتر محسن ناصری^۱، متخصص کودکان؛ دکتر ناهید خسرو شاهی^۱، فوق تخصص اعصاب کودکان؛ دکتر کامبیز ستوده^۲، محقق مرکز توسعه پژوهش

۱. گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. بیمارستان کودکان بهرامی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دریافت: ۸۶/۴/۸؛ بازنگری: ۸۶/۸/۷؛ پذیرش: ۸۶/۹/۲۷

خلاصه

هدف: این مطالعه با هدف مقایسه مرگ و میر و عوارض درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان نارس در دو دوره زمانی قبل از استفاده از سورفاکتانت و بعد از استفاده از سورفاکتانت انجام گرفته است.

روش مطالعه: در این مطالعه توصیفی تحلیلی، مرگ و میر و عوارض ناشی از درمان سندرم دیسترس تنفسی شدید نوزادان در ۵۰ نوزاد گروه "مطالعه" که با سورفاکتانت درمان شده بودند با ۶۶ نوزاد گروه "شاهد" مبتلا به همین بیماری که بدون سورفاکتانت درمان شده بودند مقایسه گردید. گروه شاهد به علت عدم دسترسی به سورفاکتانت از دریافت آن محروم شدند. کلیه نوزادان پس از گذاشتن لوله تراشه با تهویه مکانیکی درمان شدند. سورفاکتانت استفاده شده از نوع Surfacta بود که با دوز ۴ میلی‌لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در طی ۲۴ ساعت اولیه تولد در ۴ وضعیت مختلف و از طریق لوله تراشه و فقط در یک دوز تجویز شده بود.

یافته‌ها: دو گروه از نظر متغیرهای اولیه نظیر سن زایمانی-جنس و وزن تولد اختلافی با هم نداشتند و با هم قابل مقایسه بودند. مرگ و میر و بروز عوارضی همچون پنوموتوراکس، سپسیس و خونریزی ریه در گروه شاهد بیشتر بود اما بروز خونریزی داخل مغزی و مجرای شریانی باز در دو گروه اختلافی با هم نداشت.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد استفاده از سورفاکتانت در نوزادان نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی با کاهش مرگ و میر و کاهش میزان بروز پنوموتوراکس، سپسیس و خونریزی ریوی همراه است.

واژه‌های کلیدی: نوزاد؛ نارس؛ سندرم دیسترس تنفسی؛ سورفاکتانت

مقدمه

شود. عواقب این حالت بروز ضعف در عضلات تنفسی و کاهش کمپلایانس ریوی است که با کاهش اکسیژناسیون و سیانوز و اسیدوز تنفسی و متابولیک همراه شده و با افزایش مقاومت عروق ریوی و شانت راست به چپ از طریق مجرای شریانی (داکتوس آرتریوزوس) منجر به هیپوکسمی بیشتر می‌شود^[۱].

کشف نقش کلیدی سورفاکتانت در پاتوفیزیولوژی سندرم زجر تنفسی توسط Avery و Mead در ۱۹۵۹ باعث شد تا محققان به فکر تجویز آئروسول سورفاکتانت برای نوزادان نارس مبتلا به سندرم

سندرم زجر تنفسی (Respiratory Distress Syndrome) که سابقاً بیماری غشا هیالین نیز گفته می‌شد از علل شایع مرگ و میر و عوارض نوزادان نارس به شمار می‌رود. سندرم دیسترس تنفسی نوعی نقص تکامل ریوی است که معمولاً با زایمان‌های زودرس دیده می‌شود و به علت کمبود سورفاکتانت بوجود می‌آید. کمبود سورفاکتانت ریوی منجر به آتلکتازی وسیع، از بین رفتن ظرفیت باقی مانده ریوی و بهم خوردن نسبت ونتیلاسیون به پرفیوژن می‌-

* مسئول مقاله:

سابقه تجویز استروئید پیش از زایمان در مادر و میزان بروز عوارضی نظیر مجرای شریانی باز (PDA)، خونریزی داخل بطنی یا (Intraventricular Hemorrhage)، سپسیس، پنوموتوراکس و خونریزی ریوی نیز در دو گروه مقایسه شد. مجرای شریانی باز به صورت مجرای رابط شریانی بین آئورت و شریان ریوی در نظر گرفته شد. ملاک تشخیص به علت در دسترس نبودن اکوکاردیوگرافی پرتابل براساس علائم بالینی و آزمایشگاهی نظیر افت اشباع اکسیژن شریانی، افزایش فشار CO₂ شریانی، علائم بالینی نارسایی قلبی و سوفل سیستولی و تاکیکاردی و هیپاتومگالی و نبض وسیع همراه با بزرگی قلب در عکس قفسه صدری در نظر گرفته شد. خونریزی داخل بطنی به صورت خونریزی داخل بطن‌های مغزی که با استفاده از سونوگرافی مجمله از طریق فونتانل قدامی نوزاد بررسی می‌شد، تعریف گردید. سپسیس بصورت عفونت باکتریال با کشت خون مثبت در طی ماه اول زندگی تعریف شد و در مواردی که کشت خون مثبت نبود با استفاده از علائم بالینی و تغییرات موجود در شمارش سلول خون محیطی و CRP و سدیمان بالا تشخیص داده شد. پنوموتوراکس وجود هوا در پلور که با معاینه بالینی و عکس قفسه صدری تشخیص داده می‌شد تعریف گردید. خونریزی ریوی به صورت وجود همزمان خونریزی از لوله تراشه، حلق و نمای رادیوگرافیک قفسه سینه بیمار تعریف گردید.

تمامی بیمارانی که سورفاکتانت گرفتند لوله تراشه داشتند و تهویه مکانیکی می‌شدند. سورفاکتانت مصرفی در گروه مطالعه از نوع سورفاکتانت طبیعی با نام تجاری (Survanta, Beractant, Ross Laboratories, Columbus, Ohio, USA) ساخت آمریکا بود. برای هر بیمار ۴ میلی‌لیتر به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن از محلول آماده شده آن در ۴ وضعیت مختلف به داخل لوله تراشه تزریق شده بود. سورفاکتانت ظرف ۲۴ ساعت اول تولد و فقط یک‌بار برای بیمارانی تجویز شده بود. چون بیمارستان بهرامی فاقد بخش زایمان بود و کلیه نوزادان بستری از دیگر بیمارستان‌های شهر تهران و یا شهرهای مجاور ارجاع شده بودند تجویز سورفاکتانت بعد از ۲ ساعت اول تولد انجام شده بود.

اطلاعات بیمارانی در پرسشنامه‌ای که بدین منظور تهیه شده بود ثبت گردید. مقایسه آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست یازدهم و برای متغیرهای اسمی از آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر و جهت متغیرهای کمی از آزمون t غیر وابسته استفاده شد و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید. کلیه مواد معاهده هلسینکی در زمینه رعایت اصول اخلاق پزشکی در این مطالعه مد نظر قرار گرفت.

یافته‌ها

در مدت مطالعه ۵۰ نوزاد سورفاکتانت دریافت نموده بودند و با ۶۶ نوزاد گروه شاهد که سورفاکتانت نگرفته بودند مقایسه شدند. نسبت مذکر به مؤنث در گروه مطالعه ۱ به ۱ و در گروه شاهد ۱/۲ به ۱ بود. توزیع جنسی نوزادان، میانگین سن حاملگی، میانگین وزن تولد،

زجر تنفسی بیافتند^[۲]. در اوایل دهه ۸۰ میلادی Fujiwara و همکاران مخلوطی از سورفاکتانت طبیعی و مصنوعی را برای نوزادان پره ترم مبتلا به سندرم زجر تنفسی تجویز کردند و متوجه کاهش فراوان در اکسیژن مصرفی و فشارهای ونتیلاتور شدند^[۳]. از آن موقع تاکنون کار آزمایشی‌های بالینی متعددی که در آنها انواعی از سورفاکتانت‌های طبیعی و صناعی جهت درمان سندرم زجر تنفسی نوزادان نارس به کار گرفته شده‌اند، منتشر شده است. از ورود سورفاکتانت به کشور ما حدود یک دهه می‌گذرد و تاکنون تحقیقات معدودی درباره اثرات سورفاکتانت بر سندرم زجر تنفسی نوزادان نارس در ایران منتشر شده است.

هدف از این مطالعه مقایسه مرگ و میر نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی شدید که در طی ۲۴ ساعت اول تهویه مکانیکی شده بودند در دو گروه با درمان سورفاکتانت اگزوزن و بدون آن در نوزادان بستری در واحد مراقبت ویژه نوزادان یک بیمارستان دانشگاهی بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته نگر طی دوره زمانی ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۵ در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان کودکان بهرامی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گردید. کلیه نوزادان نارس که مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی شدید بودند و طی ۲۴ ساعت اول تهویه مکانیکی شده بودند وارد مطالعه شدند. شرط ورود به مطالعه، سن زایمان ۲۶ تا ۳۷ هفته و ابتلا به سندرم دیسترس تنفسی براساس معیارهای بالینی و پاراکلینیکی و استفاده از تهویه مکانیکی ظرف ۲۴ ساعت اول تولد بود. با استفاده از دفتر آمار بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان لیست کامل و شماره پرونده نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی شدید استخراج و با مراجعه به بایگانی پرونده‌های موارد سندرم زجر تنفسی شدید که با تهویه مکانیکی درمان شده بودند جدا شد. بیمارانی که به علت در دسترس نبودن سورفاکتانت فقط با تهویه مکانیکی درمان شده بودند در گروه شاهد و بیمارانی که علاوه بر تهویه مکانیکی با سورفاکتانت درمان شده بودند در گروه مطالعه قرار داده شدند (لازم به ذکر است میان تجویز یا عدم تجویز سورفاکتانت همزمانی وجود نداشته است). شرط خروج از مطالعه ابتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی، ریوی، گوارشی و... و زنده نماندن نوزاد پس از ۲۴ ساعت اول حیات بود.

تشخیص سندرم دیسترس تنفسی و نیز تعیین شدت بیماری براساس علائم بالینی تاکی پنه (تعداد تنفس بالای ۶۰ بار در دقیقه)، ناله (Grunting) باز دمی، سیانوز و کاهش صداهای تنفسی به همراه تصاویر رادیولوژیک ریوی بصورت خطوط منتشر گرانولوتیکولر و تصاویر شیشه مات (Ground glass) و برونگرام هوایی و نیاز به Fio₂ بالای ۴۰٪ برای حفظ فشار شریانی ۵۰ تا ۸۰ و با حفظ اشباع شریانی بالای ۹۰٪ بود و بیمارانی در ۲۴ ساعت اول تولد به سوی نارسایی تنفسی و استفاده از ونتیلاتور می‌رفتند.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای دموگرافیک دو گروه مطالعه و شاهد

متغیر	گروه مطالعه (با سورفاکتانت) (تعداد= ۵۰)	گروه شاهد (بدون سورفاکتانت) (تعداد = ۶۶)	P value
سن حاملگی (هفته)	۳۲/۰۸ (۳/۳±)	۳۱/۱۲ (۲/۷±)	۰/۱۶
وزن تولد (گرم)	۱۷۸۵ (۶۵۲±)	۱۵۵۱ (۶۱۵۹±)	۰/۳
روزهای بستری (روز)	۲۳/۹ (۲۵/۱±)	۲۱/۹ (۱۹/۸±)	۰/۶
مدت نیاز به ونتیلاتور (روز)	۸/۲۸ (۱۰/۱±)	۱۲/۴ (۱۳/۷±)	۰/۰۹
توزیع جنسی (مذکر/مونث)	۲۵/۲۵	۳۰/۳۶	۰/۹

پیشگیری و درمان آن موضوع بسیار مهمی در طب نوزادان به شمار می‌رود. از آنجا که اکثر سورفاکتانت آلوئولی پس از هفته‌های ۳۰ تا ۳۲ زایمان ساخته می‌شود نوزادان نارس که قبل از این زمان به دنیا می‌آیند در معرض ابتلا به این سندرم قرار می‌گیرند. تجویز سورفاکتانت اگرزون از طریق لوله اندوتراکئال برای درمان یا پیشگیری از بروز این عارضه با کاهش ۴۰ درصدی مرگ و میر نوزادی همراه بوده است^[۴].

در مطالعه حاضر میزان مرگ و میر و عوارض نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی شدید که با تهویه مکانیکی درمان شده بودند در دو مقطع زمانی که با و بدون سورفاکتانت تحت درمان قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان دادند سورفاکتانت توانسته بود موارد مرگ و میر و میزان بروز سپسیس و پنوموتوراکس را نیز کاهش دهد. با این وجود درمان با سورفاکتانت در این مطالعه تاثیری در بروز خونریزی داخل بطنی و PDA نداشته بود ضمن

دریافت استروئید آنته‌ناتال و میانگین روزهای بستری و میانگین مدت زمان نیاز به ونتیلاسیون در دو گروه اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱). بین بروز خونریزی بطنی و مجرای شریانی باز با مصرف سورفاکتانت ارتباطی وجود نداشت. بروز پنوموتوراکس، خونریزی ریوی، سپسیس و مرگ و میر در گروه مصرف کننده سورفاکتانت به طور معنی داری کمتر بود. خلاصه نتایج درمانی در جدول ۲ آورده شده است.

بحث

سندرم دیسترس تنفسی نوزادان که در اثر کمبود سورفاکتانت ریوی بو وجود می‌آید از شایع‌ترین علل مرگ و میر نوزادان نارس می‌باشد و

جدول ۲- مقایسه نتایج درمان در گروه مطالعه و شاهد

متغیر	گروه مطالعه (با سورفاکتانت) (تعداد= ۵۰)	گروه شاهد (بدون سورفاکتانت) (تعداد = ۶۶)	P value
خونریزی بطنی (IVH)	۸	۱۶	۰/۳
	۴۲	۵۰	
مجرای شریانی باز (PDA)	۱۰	۲۰	۰/۲
	۴۰	۴۶	
پنوموتوراکس	۸	۲۶	۰/۰۰۶
	۴۲	۴۰	
خونریزی ریوی	۰	۱۲	<۰/۰۰۱
	۵۰	۵۴	
سپسیس	۸	۴۲	<۰/۰۰۱
	۴۲	۲۴	
مرگ و میر	۱۰	۳۶	<۰/۰۰۱
	۴۰	۳۰	
دریافت استروئید آنته‌ناتال	۲۳	۲۹	۰/۸
	۲۷	۳۷	

حاضر علی رغم تجویز دیرتر سورفاکتانت بروز پنوموتوراکس افزایش نیافته بود.

در بسیاری از مطالعات انجام شده علیرغم آنکه نشان داده شد سورفاکتانت با کاهش مرگ و میر همراه بوده است لیکن شیوع دیسپلازی برونکوپولمونر، خونریزی داخل مغزی، سپسیس و مجرای شریانی باز علامتدار تغییر چندانی نکرده است^[۱۵]. در مطالعه حاضر نیز اکثر یافته‌های فوق تأیید شده است باین تفاوت که میزان بروز سپسیس در گروه شاهد بیشتر بوده است که می‌توان این امر را ناشی از استفاده از آنتی بیوتیک‌های جدیدتر دانست. در تمامی منابع خونریزی ریوی به عنوان یک عارضه مصرف سورفاکتانت معرفی شده است^[۱۶]. اما در این مطالعه تمامی موارد بروز خونریزی ریوی (۱۲ مورد) در گروه شاهد رخ داده است. از آنجا که ۱۰ مورد از ۱۲ مورد خونریزی ریوی در بیماران مبتلا به سپسیس بوده است، می‌توان گفت که همراهی انعقاد داخل عروقی منتشر (Disseminated intravascular coagulation) در این موارد موجب بروز بیشتر خونریزی ریوی در گروه شاهد بوده است. نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافی با شرکت دارویی سازنده Survanta ندارند.

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد استفاده از سورفاکتانت در نوزادان نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی با کاهش مرگ و میر، سپسیس، خونریزی ریوی و پنوموتوراکس همراه بود.

سپاسگزاری

انجام این مطالعه به تائید کمیته پژوهشی گروه کودکان و دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است. نویسندگان از همکاری خانم زهره جلیلی طهماسبی در تهیه مقاله تشکر می‌نمایند.

آنکه شیوع خونریزی ریوی در نوزادان تحت درمان با سورفاکتانت نیز کاهش یافته بود.

دو نوع سورفاکتانت طبیعی و صناعی برای مصرف بالینی در دسترس هستند. سورفاکتانت‌های طبیعی از ریه پستانداران جدا شده‌اند و انواع صناعی دارای ترکیبات فسفولیپیدی شبیه سورفاکتانت‌های انسانی هستند. در مطالعه حاضر ما از سورفاکتانت طبیعی با نام تجاری Survanta استفاده نمودیم که دارای عصاره لپیدهای ریه گاو است که به آن دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین، پالمیتیک اسید و تری گلیسرید نیز اضافه شده است.

مقایسه‌های انجام شده بین انواع طبیعی و صناعی سورفاکتانت حاکی از آن بوده‌اند که پس از مصرف سورفاکتانت طبیعی در سندرم زجر تنفسی پاسخ فیزیولوژیک ریه سریع تر بوده و میزان اکسیژن تنفسی و فشارهای ونتیلاتور سریع تر کاهش پیدا نموده‌اند. همچنین مرگ و میر و پنوموتوراکس نیز با انواع طبیعی کمتر رخ داده است^[۱۶]. در سایر مطالعات تأثیر استفاده از سورفاکتانت به صورت کاهش روزهای اقامت در بیمارستان و کاهش هزینه‌های درمانی در بخش مراقبت‌های ویژه خود را نشان داده است^[۱۷-۱۲].

در این مطالعه نیز بروز پنوموتوراکس در گروه مورد مطالعه به میزان ۲۳٪ کاهش داشت که از این نظر با یافته‌های مطالعات دیگر مطابقت داشته است. اگرچه مطالعه حاضر نشان داد که مرگ و میر نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی با استفاده از سورفاکتانت کاهش چشمگیری (۳۴/۵٪) داشته است، لیکن باید اذعان نمود که نمی‌توان همه این کاهش مرگ و میر را به حساب سورفاکتانت گذاشت زیرا در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۵ چند عامل دیگر نیز در کاهش مرگ و میر کلی نوزادان مبتلا به سندرم زجر تنفسی تأثیر داشته‌اند که بطور خلاصه شامل استفاده از ترکیبات کورتیکوستروئیدی قبل از تولد در حاملگی‌های پرخطر (هفته‌ها ۲۴ تا ۳۴) و استفاده از آنتی بیوتیک‌های جدیدتر بوده است.

در مطالعه حاضر زمان تجویز سورفاکتانت قبل از ۲۴ ساعت ابتدای تولد بوده است لیکن چون بیمارستان فاقد بخش زایمان است و بیماران از سایر بیمارستان‌ها ارجاع می‌شدند اکثر موارد درمان با سورفاکتانت پس از ۲ تا ۴ ساعت اولیه تولد بوده است. در حالیکه در مطالعات انجام شده ثابت شده است که تجویز زود هنگام سورفاکتانت (ظرف ۲ ساعت اولیه پس از تولد) با کاهش خطر پنوموتوراکس و آمفییزم ریوی همراه بوده است^[۱۳، ۱۴]. در مطالعه

Surfactant Effects on Mortality and Morbidity of Respiratory Distress Syndrome in Neonates

Kamyar Kamrani*¹, MD, Neonatologist; Rasool Nasiri Kalmarzi¹, MD, Resident in Pediatrics;
Kambiz Sotoudeh², MD, Researcher

1. Department of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, IR Iran
2. Bahrami Children's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, IR Iran

Received: 28/06/07; Revised: 27/10/07; Accepted: 16/12/07

Abstract

Objective: The purpose of this study was to compare the mortality and morbidity rates of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) treated with and without surfactant in ventilated patients.

Methods: In this descriptive-analytical study, the morbidity and mortality rates of RDS in 50 patients of the study group treated with surfactant were compared with 66 patients of control group treated without surfactant. The children of the control group received treatment at a time when surfactant was not available in market. Surfactant was used as Survanta during the first 24 hours of life with a dose of 4 ml/kg in four different positions through tracheal tube only once.

Findings: The two groups were comparable in baseline parameters including birth weight, sex, gestational age and primary diagnosis. Mortality reduced significantly. There were no differences in the incidence of severe complications including, intraventricular hemorrhage and patent ductus arteriosus, but pneumothorax, sepsis and pulmonary hemorrhage occurred more common in the control group.

Conclusion: Use of surfactant in neonatal respiratory distress syndrome significantly decreased mortality, pneumothorax, sepsis and pulmonary hemorrhage.

Key Words: Prematurity; Respiratory Distress syndrome; Surfactant; Neonate

REFERENCES

1. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal- Perinatal Medicine. 8th ed. Philadelphia; Mosby, Elsevier. 2006; Pp:1097-185.
2. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959; 97(5, part1):517-23.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet. 1980;12(1):55-9
4. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. BMJ. 2004; 329(7472):962-5
5. Enhoring G, Shennan A, Possmayer F, et al. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: A randomized clinical trial. Pediatrics. 1985;76(2):145-9.

* Correspondence Author;

Address: Bahrami Children's Hospital, Shaheed Kiaee St, Damavand Ave, Tehran, IR Iran

E-mail: kamyarkamrani@yahoo.com

6. Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, et al. A multicenter, randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant of the treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1996;128(3):396-402.
7. Backhouse ME, Mauskopf JA, Jones D, et al. Economic outcomes of colfosceril palmitate rescue therapy in infants weighing 1250g or more with respiratory distress syndrome: Results from a randomised trial. *Pharmacoeconomics*. 1994;6(4):358-69.
8. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Economic outcome for intensive care of infants of birthweight 500- 999 g born in Victoria in the post surfactant era. *J Paediatr Child Health*. 1997;33(4):202-8.
9. Doyle LW, Davis P, Dharmalingam A, et al. Assisted ventilation and survival of extremely low birthweight infants. *J Paediatr Child Health*. 1996;32(2):138-42.
10. Phibbs CS, Phibbs RH, Wakeley A, et al. Cost effects of surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993;123(6):953-62.
11. Soll RF, Jacobs J, Pashko S, et al. Cost effectiveness of beractant in the prevention of respiratory distress syndrome. *Pharmacoeconomics* 1993;4(4):278-86.
12. Bryson HM, Whittington R. Colfosceril palmitate. A pharmacoeconomic evaluation of a synthetic surfactant preparation (Exosurf Neonatal) in infants with respiratory distress syndrome. *Pharmacoeconomics*. 1994;6(6):563-77.
13. Kattwinkel J. Synthetic Surfactants: The search goes on. *Pediatrics*. 2005;115(4):1075-6.
14. The OSIRIS Collaborative Group: Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant-the judgment of OSIRIS. (Open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency-the role of surfactant). *Lancet*. 1992;340(8832):1363-9.
15. Jobe AH. Pulmonary Surfactant Therapy. *N Eng J Med*. 1993;328(12):861-8.