

Yüksek Frekanslı Oksilatuar Ventilasyon

HIGH FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION

Dr.E.Esra ÖNAL,^a Dr.Canan TÜRKYILMAZ^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Yüksek frekanslı ventilasyon yeni sayılabilecek bir ventilasyon şekli olup, ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Genel olarak küçük tidal volümler ve suprafizyolojik ventilasyon hızları kullanılarak uygulanan bir ventilasyondur. Bu şekilde akciğerlerde oluşacak travmanın ve dolayısıyla özellikle prematürelde bronkopulmoner displazinin önlenmesinde önemli olabilir. Bu yazıda yüksek frekanslı ventilasyon ve özellikle yenidoğanlarda kullanımı anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yüksek frekanslı ventilasyon, yenidoğan, oksilatuar

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:88-93

Abstract

High-frequency ventilation is a relatively new form of mechanical ventilation that uses small tidal volumes often less than anatomic dead space, and extremely rapid ventilator rates. Thus, its utilization could prove to be useful in the prevention of chronic lung disease in preterm newborns with respiratory distress syndrome. The principles and clinical applications of high-frequency ventilation are discussed.

Key Words: High-frequency ventilation, newborn, oscillatory

T Klin J Med Sci 2004, 24:88-93

Yüksek frekanslı ventilasyon (HFV) yeni sayılabilecek bir ventilasyon şekli olup, ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Genel olarak küçük tidal volümler ve suprafizyolojik ventilasyon hızları kullanılarak uygulanan bir ventilasyondur.¹ Kullanılan tidal volümler genellikle anatomik ölü boşluktan daha küçüktür. Büyük tidal volümler, akciğer hasarında havayollarına uygulanan basınçtan daha önemlidir ve son zamanlarda 'barotravma' terimi yerine 'volütravma' nın kullanılması gerekliliği gündeme gelmiştir.² Konvansiyonel ventilasyonda, dakikalık alveoler ventilasyonun, tidal volüm ile ölü boşluk arasındaki farkın frekans ile çarpımına eşit olduğu düşünülür:

$$V_a = (V_t - V_d) \times f$$

Bu durumda, yukarıdaki eşitlikten de anlaşılacağı biçimde, konvansiyonel ventilasyon sırasında uygulanacak tidal volümün ölü boşluğa eşit olması veya daha altında olması, alveolar ventilasyonun gerçekleşmemesi sonucunu doğurur. Ancak suprafizyolojik hızlara çıkıldığında bu geçerli değildir ve V_t , V_d den düşük olduğunda da yeterli ventilasyon ve CO_2 eliminasyonu olabilmektedir. Yüksek frekanslı ventilasyonda, dakikalık alveolar ventilasyon tidal volümün karesi ile frekansın çarpımına eşittir:

$$V_a = (V_t)^2 \times f$$

Dolayısıyla, alveolar ventilasyonun gerçekleşmesi için ölü boşluktan daha düşük tidal volümler bile yeterli olabilmektedir. Yüksek frekanslı ventilasyonda daha düşük volümlerin kullanılması akciğer hasarına yol açan volütravma riskini azaltır.

Dolayısıyla HFV'da alveolar ventilasyon, konvansiyonel ventilasyona oranla daha çok tidal

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2002 Kabul Tarihi/Accepted: 14.05.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.E.Esra ÖNAL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Neonatoloji BD, ANKARA

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

volüme bağlıdır. Alveollere iletilen tidal volüm, frekans ve impedansa (hava akımına olan rezistansa) bağlıdır. HFVda endotrakeal tüpün boyundaki değişiklikler, hava yolu rezistansında ve akciğer kompliansındaki değişiklikler hastanın CO₂ basıncını daha büyük oranlarda etkiler.

HFV'da gaz transportunun dağılımı da farklıdır. Konvansiyonel ventilasyonda gaz transportunun dağılımı primer olarak hava yolu rezistansı ve akciğer ünite kompliansına bağlıdır. Respiratuar distress sendromu (RDS) gibi akciğer hastalıklarında her akciğer ünitesinin kompliansı farklıdır ve düşük rezistanslı-yüksek komplianslı bölümler diğerlerine göre daha fazla ventile olurlar. Bu da volüt travma riskini artırır. HFV sırasında ise gaz transport dağılımı tidal volüm, frekans ve akciğer hastalığının tipine bağlıdır ve çok daha uniformdur.

Konvansiyonel pozitif basınçlı mekanik ventilasyonda her inspirasyon ve ekspirasyonda alveollerde önemli hacim ve basınç değişiklikleri olur. Yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyonda ise hasta kapalı bir CPAP sistemine bağlı iken, bu sisteme eklenen bir ossilatörle sistem içindeki havaya ossilasyon yaptırıldığından, solunum yollarına uygulanan hacim ve basınç değişiklikleri çok az olur, minimum basınçla optimal akciğer hacmi (alveolar ventilasyon) sağlanır. Böylece kompliansı az ve çok olan akciğer ünitelerinde daha iyi hava dağılımı sağlanır; kompliansı az bölgelerde alveolar gerilmeler daha az olur.

Yüksek frekanslı ventilasyon, bir hastanın solunum hızının 4 kat yada daha üzerinde bir hızla ventile edilmesi olarak tanımlanabilir. 2,5 Hz (1Hz= 60 bpm) ya da 150 bpm nin üzerindeki hızlara çıkabilen ventilatörler yüksek frekanslı ventilator olarak kabul edilir.

Yüksek frekanslı ventilasyonda gaz transportu değişik mekanizmalar ile gerçekleşir. Direkt alveolar ventilasyonun yanısıra; Pendelluft etkisi, konvektif akım, Taylor dispersion, kardiyojenik karışma ve moleküler diffüzyon gibi mekanizmalar söz konusu olup bunların ayrıntıları burada anlatılmayacaktır.³

HFV'deki oksijenasyon stratejileri konvansiyonel ventilasyondakine benzerdir. Oksijen dağılımını optimize etmek için ventilasyon-perfüzyon dengesinin maksimal olması gerekir. HFVde bunun sağlanması optimal akciğer volümünün ve fonksiyonel residuel kapasitenin sağlanması ile olur. Böylece konvansiyonel ventilasyondaki gibi büyük basınç fluktuasyonları yoktur. Genel olarak; bunun için RDS gibi diffüz ateletatik akciğer hastalıklarında HFV'de konvansiyonel ventilasyona kıyasla daha yüksek ortalama hava yolu basınçları kullanılmalıdır (MAP). Böylece ateletazi ve hipoksiden kaçınılabılır.

HFV'de MAP ayarlanarak akciğer volümü değiştirilir. MAP'nin ayarı kritiktir. Optimal akciğer volümünü sağlayacak şekilde yüksek olmalı ancak aşırı distansiyon geliştirmeyecek kadar düşük olmalıdır.

Hastanın ventilatörden aspirasyon vb. işlemler için ayrılması mümkün olduğunca minimal olmalıdır; çünkü her ayrılmadan sonra tekrar akciğer volümünün sağlanması dakikalar alır.

HFV kullanımı sırasında; Kardiak output ve tidal volüm (Vt) sürekli kontrol edilmelidir. Bunun için periodik olarak akciğer grafileri çekilmeli ve PAO₂-PaO₂ gradient ölçümü yapılmalıdır. [= (7xFiO₂)-(PaO₂+PaCO₂)] Kardiak outputun izlemi için ise kan basıncı, idrar çıkışı ve perfüzyon gibi indirekt parametreler kontrol edilmelidir.

- Yüksek frekanslı ventilatörlerin tipleri:
- Yüksek frekanslı ossilatuar ventilatörler (HFOV)
- Yüksek frekanslı jet ventilatörler (HFJV)
- Yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilatörler (HFPPV)
- Hibridler

Bu değişik tipte ventilatörlerin aralarında yeterli bilimsel karşılaştırmalar yoktur ancak en sık kullanılan HFOV'dir. Bu yazıda da daha çok HFOVnin kullanımından bahsedilecektir.

Yüksek frekanslı ventilasyon ilk olarak 1980 yılında Bohn tarafından tanımlandıktan sonra 1989-1991 arasında yapılan hayvan deneylerinde çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁶ Respiratuar

distress sendromunda HFOV ile konvansiyonel ventilatör deneysel olarak karşılaştırıldığında; HFOV'nin

- Hava kaçağının daha az oluşu
- Akciğer havalanmasının daha uniform oluşu
- Gaz exchange'inin daha iyi oluşu
- RDSnin daha az ilerlemesi
- Akciğer mekaniklerinin daha iyi oluşu
- Alveoler ödemin azalması
- Akciğer zedelenmesinin azalması
- PAF, Tromboxan gibi inflamatuvar mediatörlerin azalması
- Akciğer lavajında lökositlerin azalması gibi avantajları olduğu gösterilmiştir.³⁻⁵

1989 HIFI çalışması ile insanlardaki çalışmalar başlamıştır.⁷ Bu çalışmada, HFOV kullanımının yenidoğanlarda bronkopulmoner displazi gelişimini ve survivalı etkilemediği ve dahası intrakranial kanama riskini arttırdığının saptanması hayal kırıklığı yaratmıştır.⁷ 1992'de Clark ve arkadaşları HFOV'nin konvansiyonel ventilasyon kadar güvenli olduğunu ancak prognoza olumlu etkisi olmadığını bildirmişlerdir.⁸ Ancak bu iki çalışma sürfaktan öncesi döneme ait olduğundan sonuçlar şüpheyle karşılanmış ve HFOV ile ilgili çalışmalar sürfaktanın respiratuvar distress sendromu olan yenidoğanlarda rutin kullanımının başlamasından sonra da devam etmiştir. 1993'de HIFO çalışmasında 176 yenidoğan araştırılmış ve HFOVnin hava kaçağı riskini azalttığı, ancak intrakranial kanama riskini arttırdığı bulunmuştur.⁹ Sonraki çalışmalarda da, HFOVnin prognoza olumlu etkileri ve komplikasyonları hakkında çelişkili sonuçlar bulunmuştur.¹⁰⁻¹²

Hayvan deneylerinde HFOVnin belirgin üstünlüğünü gösteren sonuçlara karşın, insan çalışmalarındaki sonuçların çelişkili oluşu, HFVnin stratejisine, kullanılan ventilatöre, çalışmaların çok merkezli oluşu nedeni ile uygulama farklılıklarına ve vakaların heterojenitesine bağlı olabilir. Hastanın HFOV'ye alınma zamanı da önemlidir. Zira akciğer hasarının çok erken dönemde hatta doğumhanede başladığı, yenidoğanların bu çalış-

malar sırasında belli sürelerde (4-6 saat) konvansiyonel ventilasyondan sonra HFOV'ye alınmalarının sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.^{13,14}

Gerstmann ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği ve Provo Çalışması olarak bilinen çok merkezli çalışmada 125 yenidoğan incelenmiş ve HFOV uygulanan grupta oksijen ve ventilasyon tedavisinin süresinin daha az olduğu, 30 günde bronkopulmoner dizplazinin ve genelde nekrotizan enterokolitin daha az olduğu, intrakranial hemoraji, prematürite retinopatisi, patent duktus arteriosus ve survivalın ise aynı olduğu bulunmuştur.¹³ Başka bir çalışmada entübasyondan hemen sonra HFOV uygulanan 71 çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanda, HFOV'nin bronkopulmoner displaziye dramatik olarak azalttığı ve intrakranial hemorajiyi arttırmadığı rapor edilmiştir.¹⁴ Moriette ve arkadaşları 273 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte HFOVnin sürfaktanın tekrarlayan dozlarda verilme gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir.¹⁵

Uzun dönemde izlem ile ilgili tek çalışmada, HFOV uygulanan hastaların 6 yıllık izlemleri sonunda büyüme, nörodevelopmental gelişim açısından bir olumsuzluk saptanmamıştır.¹⁶

Son olarak 2002 yılının ikinci yarısında yayınlanan iki çok merkezli çalışmada, 500 ve 400 prematüre bebekte yapılan gözlemler HFOVnin intrakranial kanamayı arttırmadığı ancak bronkopulmoner displazi gelişimini önlemede etkinliğinin beklendiği kadar fazla olmadığını ortaya koymuştur.^{17,18} Tüm bu çalışmaların doğrultusunda, günümüzde HFOV yenidoğanlar için güvenli bir ventilasyon seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bizim klinik deneyimlerimizde de, HFOV uyguladığımız RDSli premature yenidoğanlarda intrakranial kanamaya hiç rastlanmamıştır.

Yukarıda anlatılan çalışmalarda, HFOVnin etkinliği prematüre ve RDS tanısı olan bebeklerde araştırılmıştır. Ayrıca HFOV, term bebeklerde mekonyum aspirasyonu sendromunda, inhale nitrik oksit tedavisi ile birlikte kullanılmaktadır. HFOVnin mekonyum aspirasyonu sendromunda, oksijenasyonun düzeltilmesinde konvansiyonel ventilasyondan daha etkili olduğu deneysel olarak

Tablo 1. Yüksek frekanslı ventilasyonun endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
Neonatal Respiratuar Distres Sendromu	Obstruktif Havayolu Hastalıkları (Astma, Amfizem, Bronşiolit)
Persistan Pulmoner Hipertansiyon	Kardiyovaskuler Sistem Disfonksiyonu
Neonatal Mekonyum Aspirasyonu Sendromu	Şok
Konjenital Diafragmatik Herni	
Neonatal Akciğer Hipoplazisi	
Neonatal Hava Kaçakları ve pulmoner interstisyel amfizem	
RSV Pnömoni (bronşiolit!! değil)	

gösterilmiştir ancak geniş ve prospektif klinik çalışma mevcut değildir.¹⁹⁻²¹ Persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan inhale nitrik oksit, pulmoner hipertansiyonun yanısıra parankimal akciğer hastalığının da olduğu bazı yenidoğanlarda yeterli klinik düzelmeyi sağlayamadığı gözlenmiştir. Bu durumların başında mekonyum aspirasyonu ve pnömoni gelir. Her iki durumda da varolan parankim hastalığı intrapulmoner şantlara yol açar ve akciğerlerin havalanması konvansiyonel ventilasyon ile yeterince sağlanamadığında tedavide kullanılan inhale nitrik oksit etkisiz kalır. HFOV etkili ve güvenilir biçimde akciğer havalanmasını sağladığından persistan pulmoner hipertansiyon ile birlikte olan parankimal akciğer hastalıklarında, başta mekonyum aspirasyonu ve pnömoni olmak üzere kullanılması önerilmektedir.²¹ Geniş klinik araştırmalar bulunmamakla birlikte, RSV pnömonisi olan ve konvansiyonel ventilasyona yanıt veremeyen, yaşları 6 ayın altında olan 4 bebeğin HFOV ile başarı ile tedavi edildiği bildirilmiştir.²²

HFOV'nun endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastanın doğrudan HFOV tedavisine alınmasının dışında, konvansiyonel ventilasyonda iken yüksek FIO₂ ve ortalama hava yolu basınçlarına rağmen yeterli oksijenasyonun sağlanamaması (yüksek oksijenasyon indeksi ile belirlenir) durumunda da HFOV tedavisinin endikasyonu olduğu akılda tutulmalıdır. Sonuçta HFOV'de amaç oksijenasyonu maksimuma çıkarmak ve yeterli akciğer volumünü sağlarken barotravma ve oksijen toksisitesini minimize etmektir.

HFOV'nin kullanımı: Bebek entübe edildikten sonra her zaman CPAP modunda kullanılır.

Parametreler:

- MAP (ortalama havayolu basıncı): CPAP ile ayarlanır. Başlangıçta konvansiyonel ventilasyondakinin 2 cmH₂O fazlası olarak ayarlanır ve optimum akciğer volümünün sağlanacağı şekilde gerekirse artırılır. Optimum akciğer volümü, akciğer grafisinde diyafragmanın 9. interkostal aralıkta olması ile değerlendirilir. Artışlar 1-2 cmH₂O olarak yapılır.
- FiO₂: Başlangıçta 0.50- 0.60 olarak ayarlanır, optimum akciğer volümü sağlandıktan sonra hastanın oksijen saturasyonuna göre azaltılır.
- ΔP: Tidal volümü belirler. RDSli pretermde 20 cmH₂O, sepsiste 30-40 cmH₂O, persistan pulmoner hipertansiyonda 30-40 cmH₂O ve mekonyum aspirasyonu sendromunda 50 cmH₂O olarak başlangıç ayarı yapılabilir. Bizim gözlemlerimiz mekonyum aspirasyonu sendromunda da 30-40 cmH₂O düzeyinde ΔPnin yeterli olduğu şeklindedir. Ama esas olarak göğüs duvarında osilasyonların görülebilmesi lazımdır. CO₂ atılımını arttırmak için (dolayısıyla tidal volümü arttırmak için) gerektiğinde artırılabilir.
- Frekans: 10-15 Hz olarak ayarlanabilir. Ancak RDSli pretermde genellikle kullanılan ve bizim de tercih ettiğimiz frekans 10 Hz.'dir.

Tablo 2. Kan gazı değerine göre HFOVde yapılacak ayar değişiklikleri

	Oksijenasyonu arttırmak için	CO ₂ 'i düşürmek için
FIO ₂	↑	Etkisi yok
MAP	↑	Etkisi yok
Frekans	↑	↓
ΔP	Etkisi yok	↑

Kan gazlarının durumuna göre ventilatör ayarlarında yapılması gereken değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir. HFOV tedavisi sırasında, PCO₂ 40-50 mmHg ve pH >7.30 tutulmaya çalışılır. Ancak hastanın durumuna göre daha yüksek CO₂ ve daha düşük pH'ya izin verilebilir.

Weaning: Hastayı yüksek frekanslı ventilatörden ayırırken (weaning), önce FIO₂ %20-30'a kadar azaltılır. Daha sonra MAP 6-8 cmH₂O ya kadar düşürülür. Hastanın oksijenasyonunda bozulma olmuyorsa weaning'e ΔP'yi azaltarak devam edilir, ΔP 10 cmH₂O'ya kadar düşürülür. En son frekans saatte 1-2 azaltılarak 3 Hz'e düşürülür. Bundan sonra hastada konvansiyonel ventilasyona geçilir. Küçük pretermelerde ve hastanın durumuna göre HFOV'den direkt CPAP'e geçilebilir. HFOVden konvansiyonel ventilasyona geçiş daha çok pediatrik hastalarda uygulanır. Konvansiyonel ventilasyona geçildiğinde, FIO₂ <%60, hız<30/dk. ve PIP<30 cmH₂O ise geçişin başarılı olduğu düşünülür ve konvansiyonel ventilasyona devam edilir.

HFOV tedavisindeki hastanın monitörizasyonunda yapılması gerekenler:

- Göğüs simetrisi açısından sık gözlem
- Göğüs duvarı vibrasyonlarının izlemi
- Akciğer ekspansiyonunu değerlendirilmesi (Akciğer grafisi ile)
- Kapiller dolun zamanı, cilt rengi, vücut ısısı izlemi
- Kan basıncı, idrar çıkışı izlemi (kardiak output)
- Santral ve periferel nabızların karşılaştırılması-EKG trasesinin monitörizasyonu

HFOV'deki hastanın bakımı, konvansiyonel ventilasyondakine benzer. Aspirasyon, göğüs fizyoterapisi gibi respiratuar bakım, hastaya pozisyon verme, analjezi ve sedasyon uygulanabilir.

HFOV'nin Komplikasyonları

- Akciğerde overdistansiyon ve hava kaçakları
- Kardiyovasküler depresyon (Hipotansiyon, Kardiak outputta düşme)
- Nekrotizan trakeobronşit
- Diskonneksiyon
- Plansız ekstübasyon

İlk klinik çalışmaların tersine son yıllarda yapılan, çok merkezli geniş çalışmalara dayanarak, intraventriküler kanama artık komplikasyon olarak kabul edilmemektedir.

HFOV'de Yeni Eğilimler

Son zamanlarda HFOV'nin nitrik oksit ile birlikte kullanımı, parsiyel likid ventilasyon ile birlikte kullanımı ve pediatrik yaş grubu ile erişkinlerde kullanımı gündemde olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. HFOV'nun nitrik oksit ile birlikte kullanıldığında pulmoner hipertansiyon ve mekonyum aspirasyonunda tek başlarına kullanımlarından daha iyi sonuçlar verdiği rapor edilmiştir.²³

KAYNAKLAR

1. Mammel MC, Boros SJ. High-Frequency ventilation. In: Goldsmith JP, Karotkin FH, editors. Assisted ventilation of the neonate. Pennsylvania: WB Saunders Com; 1996. p.199-214.
2. Clark RH. High Frequency ventilation. J Pediatr 1994; 124: 661-70.
3. Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: Oxygenation and lung pathology. J Appl Physiol 1983; 55:131-8.
4. Kolton M, Cattran CB, Kent G, Volgyesi G, Froese AB, Bryan AC. Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. Anesth Analg 1982; 61:323-32.
5. Jackson JC, Truog WE, Standaert TA, et al. Reduction in lung injury after combined surfactant and high-frequency ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:534-39.

6. Bohn DJ, Miyasaka K, Marchak BE, Thompson WK, Froese AB, Bryan AC. Ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 1980; 48:710-6.
7. The HIFI Study Group. High-frequency Oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Eng J Med* 1989; 320:88-93.
8. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, de Lamos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:5-12.
9. HIFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122:609-19.
10. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, et al. A multicenter randomized trial of high-frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32:1-10.
11. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency Oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994; 124:447-54.
12. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996; 98:1035-43.
13. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The Provo multicenter early high-Frequency Oscillatory Ventilation trial: Improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;98:1044-57.
14. Rimensberger PC, Beghetti M, Hanquinet S, Berner M. First intention high-frequency oscillatory with early lung volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 1202-8.
15. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-Frequency Oscillatory Ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001; 107:363-72.
16. Gerstmann DR, Wood K, Miller A, et al. Childhood outcome after early high-frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001; 108(3):617-23.
17. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-Frequency Oscillatory Ventilation Versus Conventional Mechanical Ventilation for Very-Low-Birth Infants. *N Eng J Med* 2002; 347:643-52.
18. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Eng J Med* 2002; 347:633-42.
19. Huang QW, Sun B, Gao F, et al. Effects of inhaled nitric oxide and high frequency ventilation in rabbits with meconium aspiration. *Biol Neonate* 1999; 76:374-82.
20. Calkovska A, Sun B, Curstedt T, Renheim G, Robertson B. Combined effects of high-frequency ventilation and surfactant treatment in experimental meconium aspiration syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:135-45.
21. Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 1:S28-30.
22. Medbo S, Finne PH, Hansen TW. Respiratory syncytial virus pneumonia ventilated with high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr* 1997; 86:766-8.
23. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131:55-62.