



İnvaziv Olmayan Sürfaktan Uygulamaları Non Invasive Surfactant Applications

Eren Kale Çekinmez¹, Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş¹, Ferda Özlü¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Surfactant replacement therapy has been the mainstay of treatment for preterm infants with respiratory distress syndrome for more than twenty years. In recent years, the growing interest in noninvasive ventilation has led to novel approaches of administration. Non-invasive techniques of respiratory support were developed in order to reduce the adverse effects associated with ventilation via an endotracheal tube. Noninvasive surfactant administration technique during spontaneous breathing along with nasal continuous positive airway pressure support successfully reduces the need for further respiratory support and bronchopulmonary dysplasia rate in very low birth weight infants. In this article, new approaches to surfactant administration have been briefly reviewed.

Key words: Surfactant, non-invasive route, neonatology.

ÖZET

Yenidoğan bebeklere ve özellikle respiratuvar distres sendromlu prematürelere dışarıdan endotrakeal yolla surfaktan uygulaması, günümüzde yenidoğan tedavisinin önemli bir parçası olmuştur. Son yıllarda invaziv olmayan ventilasyon uygulamaları beraberinde surfaktan uygulama metodlarını da değiştirmeye başlamıştır. Endotrakeal tüp ile ventilasyonun komplikasyonlarını azaltmak için invaziv olmayan ventilasyon teknikleri geliştirilmiştir. Dolayısıyla da endotrakeal tüp kullanmadan surfaktan uygulamaları da gündeme gelmiştir. Nazal devamlı pozitif havayolu basıncı ile birlikte kanül ile surfaktan uygulamasının bronkopulmoner displazi gibi komplikasyonları azaltabileceği çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu yazıda surfaktan uygulamasındaki yeni metodlar kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Sürfaktan, invaziv olmayan yol, neonatoloji.



Giriş

Artık yenidoğan bebekleri tedavi ederken akciğerlerine koruyucu ya da daha az zarar verecek yaklaşımlar değer kazanmaktadır. Son yıllarda invaziv olmayan ventilasyon uygulamaları beraberinde surfaktan uygulama metodlarını da değiştirmeye başladı¹. Endotrakeal tüp ile ventilasyonun komplikasyonlarını azaltmak için invaziv olmayan ventilasyon teknikleri geliştirildi. Hemen yapılan tedavilerin sonuçları, uzun dönemlerde ortaya çıkan sorunlarla beraber gözden geçirilebilir olmuştur. Bu yazıda yenidoğan prematür bebeklerde surfaktan uygulamasının yeni yaklaşımları bu gözle değerlendirilmiştir.

Surfaktan Tedavisi

Respiratuar distres sendromu (RDS), daha çok preterm bebeklerde görülen, akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı sendromudur. Gebelik haftası azaldıkça RDS insidansı artar ve 30. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde RDS riski oldukça yüksektir. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde %60-80, gebelik yaşı 32-36 hafta arasında olan bebeklerde ise %5-30 oranında gelişir¹.

Respiratuar distres sendromlu bebeklere endotrakeal yolla surfaktan uygulaması, RDS tedavisinin önemli bir parçasıdır². Surfaktanla ilgili ilk düşünceler, 1959 yılında Avery ve Mead'ın RDS'li prematürelere akciğerlerinde yüzey aktif maddelerinin eksik olduğunu bildirmeleriyle başlamıştır.⁸⁹ 1972'de Enhorning ve arkadaşları² tarafından RDS'deki esas sorunun surfaktan eksikliği olduğu gösterilmiş ve doğal surfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır³. Ülkemizde surfaktan 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve mekonyum aspirasyon sendromu tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır^{4,5}.

Surfaktan, solunum yollarındaki yüzey gerilimi düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Surfaktan, alveolar yüzey gerilimini azaltır; alveollerin kollabe olmasını engeller ve en uygun gaz alışverişi için dengede tutar. Surfaktan 20-24. haftalarda tip 2 pnömositlerde sentezlendikten sonra, 24. haftadan itibaren lamellar cisimlerde depolanır ve 28-30. haftalardan sonra sekrete edilir. Surfaktan 35-36. gestasyonel haftada yeterli düzeye ulaşır⁶.

Surfaktanın %80'i lipid, %12'si protein %8'i nötral lipidlerden oluşmaktadır. Lipidlerin %80-85'ini fosfolipidler oluşturur. Bu fosfolipidlerin çoğunluğu fosfatidilkolin, daha az bir kısmı ise fosfatidilgliserol, fosfatidilinozitol ve fosfatidiletanolamindir. Surfaktan, yüzey gerilimini

azaltmayı yapısındaki fosfolipidlerin özellikleri sayesinde başarır. Fosfatidilkolinin %60'ını oluşturan dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) yüzey gerilimini azaltan esas sürfaktan içeriğidir. DPPC polar başlıkları sayesinde suda çözünür, çözünmeyen uçlar ve negatif uçlar alveol yüzeyini dengede tutar ve gaz alışverişini sağlar^{6,7}.

Sürfaktanın yapısında, fonksiyonel apoproteinler olan sürfaktan protein A, B, C, D de yer almaktadır. Bunlardan sürfaktan protein-A ve sürfaktan protein-D insan sürfaktanında yer aldığı halde, doğal sürfaktan preparatlarında bulunmamaktadır⁴. Sürfaktanın alveol yüzeyine yapışmasını ve yayılmasını sağlayan sürfaktan protein-B ve sürfaktan protein-C ise ticari preparatlarda bulunur.

Sürfaktan preparatları, doğal ve sentetik olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar. Doğal sürfaktanlar, sığır ve domuz akciğer ekstrelerinden elde edilmektedir. Sentetik preparatların eski jenerasyonları sadece fosfolipidleri içerirken, yeni jenerasyonda rekombinan sürfaktan proteinleri veya sentetik peptidler de bulunmaktadır. Hem doğal, hem de sentetik sürfaktanlar, RDS tedavisinde etkilidir ancak doğal sürfaktanların etkisinin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle klinikte doğal sürfaktan preparatları tercih edilmektedir⁷.

Sürfaktan Uygulama Zamanı

Respiratuar distres sendromu tedavisinde sürfaktan profilaktik veya kurtarma tedavisi şeklinde kullanılabilir.

Profilaktik Tedavi

Doğum odasında neonatal resüsitasyonun ilk aşamalarından sonra (pozisyon, havayolunun açılması, kurulama) hayatın ilk 15 dakikası içinde sürfaktan verilmesidir. Profilaktik uygulama özellikle 28 haftalıktan küçük bebekler için düşünülmelidir; bu yaş grubunda RDS olasılığı çok yüksek olduğundan profilaktik uygulamanın tedavi gecikmelerini önleyeceği düşünülmektedir⁸⁻¹⁰.

Avrupa çalışma gurubu kılavuzunda, yüksek RDS riski taşıyan 26 haftadan küçük pretermilere ilk 15 dakika içinde profilaktik sürfaktan verilmesi önerilmektedir. Ancak aynı kılavuzda, profilaktik sürfaktan, stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklere de önerilmektedir¹¹.

Kurtarma Tedavisi

RDS tanısı konulan hastaya ilk 6 saat içinde surfaktan tedavisi verilmesidir. Selektif surfaktan tedavisi olarak da bilinir. İlk 2 saatte verildiğinde “erken kurtarma”, 2 saatten sonra verildiğinde ise “geç kurtarma” tedavisi olarak isimlendirilir¹⁰.

RDS tedavisinde amaç, RDS gelişme riski yüksek olan tüm bebekleri tedavi etmek olduğundan, genel kabul edilen görüş 28 haftanın altındaki bebeklere surfaktan uygulamasıdır. Ancak antenatal steroid tedavisi kullanım özelliklerine göre uygulamalar merkezler arasında değişebilmektedir. Profilaktik surfaktan yüksek basınçlara bağlı barotravma ve akciğer hasarını azaltmaktadır. Dezavantajı ise bazen gereksiz ilaç kullanımı ve gereksiz entübasyona sebep olabilmektedir¹⁰.

Profilaktik ve kurtarma tedavilerini değerlendiren metaanalizlerde profilaktik uygulama ile RDS, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, mekanik ventilasyon süresi, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken; nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, patent ductus arteriosus (PDA) insidansında farklılık olmadığı saptanmıştır^{8,12}. Erken kurtarma tedavisinin geç kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, kronik akciğer hastalığı ve mortalitede azalma saptanırken nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, PDA, prematurite retinopatisi (ROP), pulmoner kanama üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuçta profilaktik veya erken surfaktan tedavisinin geç kurtarma tedavisinden daha faydalı olduğu kanaatine varılmıştır¹³.

Yaşamın ilk 72 saatinde devam eden veya tekrar oluşan oksijen veya mekanik ventilatör ihtiyacı olan RDS'li bebeklere ikinci doz surfaktan tedavisi verilmesi düşünülmelidir. İkinci doz, genellikle ilk dozdan 2-6 saat sonra uygulanır. İlk dozun ardından 2 saat geçmesine rağmen %30'dan daha fazla O₂ ihtiyacı olması veya oksijen ihtiyacının giderek artması halinde, surfaktan tedavisi önceki dozdan en erken 2 saat sonra, ancak genellikle 4-6 saat aralıkta tekrarlanabilir. Ancak ilk 72 saatte 3 dozdan daha fazlasının klinik yarar sağlamayacağı belirtilmektedir¹⁴.

Avrupa çalışma gurubunun RDS'de surfaktan tedavisi konusundaki 2010 yılı önerileri şu şekildedir¹¹:

- Profilaktik surfaktan tedavisi yüksek RDS riski taşıyan 26 haftadan küçük pretermlere ilk 15 dakika içinde verilmelidir. Ayrıca stabilizasyonu için endotrakeal entübasyon gereken tüm RDS'li preterm bebeklere de profilaksi verilmelidir.
- RDS kanıtı olan tüm preterm bebeklere erken kurtarma tedavisi verilmelidir. Her ünite gebelik haftası ve antenatal steroid uygulaması durumuna göre ne zaman müdahale edileceği konusunda protokoller geliştirmelidir.
- Surfaktan tedavisi sonrası bebek stabil ise hemen veya erken ekstübasyon uygulanmalı, nazal CPAP (hava yoluna sürekli pozitif basınç) veya nazal intermittant pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) gibi invaziv olmayan ventilasyon desteklerine geçilmelidir.
- Birinci dozdan sonra oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı halen devam ediyorsa, ikinci hatta bazen üçüncü doz surfaktan tedavisi verilmelidir. Ancak ilk 72 saatte üçten fazla surfaktan dozunun ek klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir.
- Surfaktan tedavisi sonrası hiperoksiden korunmak için FiO₂'de hızlı düşüşler uygulanmalıdır ancak saturasyonda anormal sınırlarda artış ve azalmalar engellenmelidir.
- Doğal surfaktan preparatları kullanılmalıdır. Orta-ağır RDS'de 200 mg/kg poraktant alfa, başlangıç dozu olarak 100 mg/kg poraktant alfa veya 100 mg/kg beraktanttan daha iyidir.

Surfaktan Uygulama Şekilleri

Surfaktanın klasik uygulama şekli endotrakeal tüp içine verilmesidir. Uygulama steril şartlarda yapılmalıdır. Surfaktan bir sonda yardımıyla endotrakeal tüp ucuna, yani trakea alt kısmına veya karina üst bölümüne bırakılmalıdır. Özel üretilmiş kapalı sistem trakeal sondalar (Trach-care MAC gibi) da kullanılabilir. Uygulama öncesi sıvı haldeki flakonlar avuç içi, oda ısı gibi doğal yollarla ısıtılmalıdır¹⁵.

Surfaktan trakeaya bolus ya da yavaş infüzyon şeklinde verilebilir. Fakat özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bolus yöntemi, bir miktar surfaktanın tüp içine dolmasına neden olabilir ve saturasyon düşmesi daha fazla olabilir. Yavaş uygulamanın da en az bolus kadar etkili olduğu gösterilmiştir ancak bu yöntemle de geriye kaçışın daha fazla olduğu görülmüştür¹⁵.

Surfaktan verilmesi sırasında oksijen saturasyon düşüklüğü olabilir. Bu durumda veriliş hızının azaltılması, işleme kısa süreli ara verilmesi, FiO₂ artırılması, kısa süreli pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) uygulanması gibi yöntemler kullanılabilir. Surfaktan, mevcut olan merkezlerde çift lümenli endotrakeal tüpten de verilebilir. Bu yöntem ile hipoksi epizodlarında, bradikardi ve desaturasyon sıklığında azalma olduğu bildirilmiş ancak uzun dönem sonuçlarında farklılık saptanmamıştır¹⁶.

Surfaktan uygulaması sırasında eskiden yaygın olarak kullanılan bebeğe pozisyon verilmesi yöntemleri artık kullanılmamaktadır. Sırtüstü yatay pozisyonda verilmesinin yeterli dağılımı sağladığı düşünülmektedir¹⁷.

Entübasyon–Surfaktan-Ekstübasyon Yöntemi

Surfaktan ihtiyacı olan bebeklere ilacın endotrakeal entübasyon ile verilmesi gerekliliği non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması düşünülen bebeklerde çelişki oluşturmuştur. Bu nedenle, yaklaşık 20 yıl önce, INSURE (INTubation, SURfactant, Extubation) yönteminin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu yöntemde, hasta entübe edilerek surfaktan verilmekte ve işlem sonrası hemen ekstübe edilmektedir¹⁹.

İskandinav modeli olarak bilinen bu yöntem ilk olarak ilk olarak İsveç’li bir neonatolog tarafından tanımlanmış olsa da, 18 CPAP ile birleştirilerek geliştirilmesi ve ilk randomize kontrollü çalışmasının oluşturulması Danimarka’da gerçekleşmiştir¹⁹. Bu çalışmada gebelik haftaları 25-35 arasında değişen, orta-ağır RDS’li 68 bebek, sadece nazal CPAP veya nazal CPAP ile beraber surfaktan almak üzere (INSURE gurubu) randomize edilmiş ve çalışma sonucunda INSURE gurubunda mekanik ventilasyon ihtiyacının yaklaşık yarıya indiği görülmüştür. Takip eden çalışmalarda yöntem hem sadece CPAP hem de primer entübasyon ve surfaktan uygulamaları ile karşılaştırılmış ve hepsinde INSURE yönteminin mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir²⁰⁻²³.

Minimal İnvaziv Surfaktan Tedavisi

Minimal invaziv surfaktan tedavisi (MIST) hasta entübe edilmeden trakeaya ince kateter ile surfaktan verilmesidir. Literatürde “entübasyon yapılmadan surfaktan tedavisi” (SWI-surfactant without intubation) veya “kateterle surfaktan tedavisi” gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır¹⁸.

İnce kateterle surfaktan ilk olarak Victorin ve arkadaşları¹⁸ tarafından uygulanmış, ancak bilimsel çalışma şeklinde ilk olarak Kribs ve arkadaşları²⁴ tarafından 2001-2002 yılları arasında Almanya'da denemeye başlanmıştır. Sonuçları 2007 yılında yayınlanan bu fizibilite çalışmasında gebelik haftaları 23-27 arasında olan CPAP ile stabilize edilmiş 42 bebek değerlendirmeye alınmış, yöntem bunlardan 29 tanesine uygulanmıştır. Çalışmada 0.04 Ch kateter (beslenme sondası) direk laringoskopi altında trakeaya yerleştirilmiş ve 100 mg/kg beraktant 1-3 dakika içinde hastaya verilmiştir. Çalışma sonucunda, ince kateter ile surfaktan uygulama yöntemin spontan solunumu olan preterm bebeklere uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır. Entübasyon ve mekanik ventilasyon (MV) ile tedavi edilen hastaların kontrol gurubunu oluşturduğu bu çalışmada, mortalite, pulmoner interstisyel amfizem ve ciddi intraventriküler kanama (İVK) oranları, kateter gurubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur²⁴.

Daha sonra, Almanya'dan 12 merkezin katıldığı prospektif, çokmerkezli çalışmada, 31 hafta ve 1500 gramdan küçük 1541 hasta değerlendirilmiş, entübasyon ve MV gurubu ile karşılaştırıldığında, MIST yönteminin kullanıldığı gurupta, ilk 72 saatte MV prevalansının daha az, pulmoner sonlanımların daha iyi, ölüm veya kalp atım hızının (KAH) daha az olduğu görülmüştür²⁵.

Başka bir çalışmada, 27 hafta ve altındaki bebeklerde, yöntemin uzun dönem nörogelişimsel etkileri, erken okul yaşı döneminde değerlendirilmiştir. Yöntemin uygulanmaya başladığı tarihten itibaren MIST ile tedavi edilen 32 bebek bir önceki dönemde entübasyon ve MV uygulanan 22 bebek ile karşılaştırılmış ve minör ve majör anormallikler açısından istatistiksel farklılık izlenmemiştir²⁶.

Dargaville ve arkadaşlarının¹⁹ 2012 de yayınlanan çalışmalarında MIST tekniği vasküler kateter kullanılarak uygulanmıştır. Çalışmada MIST yönteminin vasküler kateter kullanarak uygulanabilirliği ve verilen surfaktanın etkinliğinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 25-34 hafta arasındaki 25 bebeğe surfaktan direk laringoskopi altında, premedikasyon kullanılmadan, trakeaya 16 gauge vasküler kateter yerleştirilerek verilmiştir. İşlem CPAP tedavisi almakta olan bebeği nazal pronglardan kısa süreli ayırarak yapılmış, surfaktan 25-28 hf bebeklere tek seferde bolus şeklinde, 29-34 hafta olan bebeklere 10 sn aralıklı iki bolus şeklinde verilmiştir. İşlem tüm bebeklerde bir veya iki denemede başarılı ve verilen surfaktanın RDS tedavisinde etkin olduğu gözlenmiştir¹⁹.

Yine Dargaville ve arkadaşları²⁷ 25-32 hafta arasındaki 61 bebekte, aynı yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmalarında, işlemin uygulanabilir ve etkin olduğu sonucuna varmışlar, yöntemin 25-28 hf bebeklerde entübasyon ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca yazarlar, Kribs ve arkadaşlarının yönteminde kullanılan beslenme sondasına göre, daha rijid bir kateter kullanılması ve Magil forsepsi gerektirmemesi nedeniyle, bu yöntemin daha kolay uygulanabilir olduğunu savunmuşlardır²⁷.

Sonuç olarak INSURE ve MIST yöntemlerinin, klasik entübasyon ve MV yöntemine göre daha başarılı olduğu, MV ihtiyacının ve KAH oranlarının azalttığı bildirilmektedir. Ancak uluslararası literatürde MIST yöntemi ile INSURE yönteminin karşılaştırıldığı çalışmalar yoktur. Ülkemizde ise sonuçları henüz ayrıntılı yayınlanmayan bir çalışma mevcuttur; bu çalışmada, MIST yöntemi ile INSURE yöntemi, <32hf ve <1500 gr bebeklerde karşılaştırılmış, hayatın ilk 72 saatinde MV ihtiyacı, MV süresi ve KAH oranları MIST grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur²⁸.

Diğer Surfaktan Uygulama Şekilleri

Surfaktanın potansiyel etkisinin PPV nedeniyle gölgeleniyor olma ihtimali nedeniyle, eskiden beri literatürde PPV kullanılmadan alternatif surfaktan verme yolları araştırılmaktaydı. Bu konudaki en eski fikir surfaktanın nebulizasyonudur. Eğer teknik olarak mümkün olabilse idi bu yöntem en sofistike ve en az invaziv yol olurdu. Şimdiye kadar bu konuda birçok çalışma yayınlanmıştır²⁹⁻³⁵. 2007 yılında Mazela ve arkadaşları³⁰ surfaktan nebulizasyonu ile beraber nazal CPAP'in primer solunum desteği olarak kullanıldığı dört pilot çalışmayı derlemiştir. Bu çalışmaların hepsinde surfaktan nebulizasyonu güvenli bulunmuş ancak sadece birinde etkin bulunmuştur.

Nebulizasyon jet nebulizerler, ultrason nebulizerler, vibrasyonlu-zar nebulizerler ile yapılabilir. Yakınlarda yayınlanan bir çalışmada, Arzhavitina ve Stekel³⁵ in vitro modelde, surfaktan gibi yüzey aktivitesi olan maddeler için vibrasyonlu membran nebulizerlerinin en iyi olduğu yorumunu yapmışlardır. Bu cihazda rezidüel hacim çok az ve ilaç çıkışı en fazladır. Ancak bu sonuçların in vivo çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Bu alanda daha ileri çalışmalar yapılmamıştır. Teknik problemler henüz tatminkar şekilde çözümediğinden surfaktan nebulizasyon tedavisinin yaygın şekilde kullanılması mümkün değildir ancak araştırma ve tartışmaların devamı gerekli görünmektedir.

Sonuç

Her geçen gün daha az girişimsel uygulamalar gündeme gelmekte ve daha az zarar veren stratejiler geliştirilmektedir. Yenidoğan prematür bebeklere en sık yapılan uygulamalardan biri olan endotrakeal surfaktan uygulamasında yenilikler de gündemde kalacak gibi görünmektedir. Yapılan meta analiz çalışmaları ile tedavi şekillerinde değişiklik ve bunların uygulanabilirlikleri her geçen gün değişmektedir. Yeni yaklaşım önerileri için çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Korkmaz A. Respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları. Sağlık Bakanlığı Kurs Kitabı 2010; syf 73-86.
2. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics*. 1972; 50:58-66.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980; 12:55-9.
4. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O, Acar MN. Yenidoğanda surfaktan uygulaması: güncel derleme. *Van Tıp Dergisi*. 2010; 17:62-8.
5. Yalaz M, Uygur Ö, Kültürsay N. Yenidoğan döneminde surfaktan uygulamaları. *Klinik Tıp Pediatri*. 2012; 4:5-20.
6. Jackson JC. Respiratory distress in the preterm infant. In *Avery's Diseases of Newborn*. 9th edition, (Eds CA Gleason, SU Devaskar):633-57. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012.
7. Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. In *Neonatoloji*. 2. Baskı (Eds T Dağoğlu, T, F Ovalı):331-46. İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2007.
8. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1: CD001079.
9. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*. 2008; 28:47-56.
10. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome. In: *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 9th edition (Eds. AA Fanaroff, RJ Martin):1075-92. St Louis, Mosby Year Book, 2011.
11. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *European Association of Perinatal Medicine. Neonatology*. 2010; 97:402-17.
12. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 1:CD000510.

13. Soll K. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999; 4:CD001456.
14. Canadian Pediatric Society Fetus and Newborn Committee. Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health*. 2005; 10:109-16.
15. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993; 122:453-9.
16. Valls-i-Soler A, Fernández-Ruanova B, López-Heredia Y, Goya J, Román Etxebarria L, Rodriguez-Soriano J et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1998; 101(4):E4.
17. Greenough A, Miller AD. Pulmonary diseases of newborn: acute respiratory disease. In *Robertson's Textbook of Neonatology* (Ed. JM Rennie):468-553. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
18. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease—a pilot study. *Biol Neonate*. 1990; 58:121-6.
19. Dargaville PA, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 4:243-8.
20. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009; 123:137-42.
21. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol*. 2007; 27:422-7.
22. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2004; 113:560-3.
23. Reiningger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2005; 25:703-8.
24. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007; 17:364-9.
25. Kribs A, Härtel C, Kattner E, Vochem M, Küster H, Möller J et al. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data. *Klin Padiatr*. 2010; 222:13-7.

26. Porath M, Korp L, Wendrich D, Dlugay V, Roth B, Kribs A. Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants \leq 27 weeks. *Acta Paediatr.* 2011; 100:352-9.
27. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98:F122-6.
28. Kanmaz G, Erdeve Ö, Canpolat E, Özyurt B, Dilmen U. Spontan solunum sırasında kateterle surfaktan uygulaması ile INSURE uygulamasının karşılaştırılması. 20. Ulusal Neonatoloji Kongresi Özet Kitabı 15-18 Nisan 2012; sayfa 58.
29. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. Inhalation of aerosolized surfactant (Exosurf®) to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure. *Prenat Neonat Med.* 1998; 3:346-52.
30. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19:155-62.
31. Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24:222-4.
32. 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; 89:460-4.
33. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. A multicenter pilot study of Aerosol delivered via nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) to prevent respiratory distress syndrome in preterm neonates. *Pediatr Res* 2006; 59:4840.
34. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label, pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010; 23:303-9.
35. Arzhavitina A, Steckel H. Surface active drugs significantly alter the drug output rate from medical nebulizers. *Int J Pharm.* 2010; 384:128-36.

Correspondence Address / Yazışma adresi:

Ferda Özlü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: fozlu@cu.edu.tr