

RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMLU PREMATÜRE BEBEKLERDE SURFAKTAN UYGULANMASINDA GÜNCEL METOTLAR

*Current Methods for Surfactant Administration in Premature Infants with Respiratory
Distress Syndrome*

Serdar ALAN^{ID}

*1 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, KIRIKKALE,
TÜRKİYE*

ÖZ

Prematürelere görülen respiratuvar distres sendromunda surfaktanın klinik kullanıma girmesi ile birlikte prematüre bebeklerdeki yaşam oranı dramatik olarak artmıştır. Surfaktanın akciğerlere iletiminde kullanılan yöntemler zaman içerisinde daha az invaziv ve hatta invaziv olmayan yöntemlere doğru evrilmeye başlamıştır. Surfaktanın ince kateter ile uygulanması, bir larengeal veya supraglottik havayolu cihazı kullanılarak, farengeal uygulama ile ve aerosolize şekilde verilmesi gibi yeni yöntem çalışmaları giderek artmaktadır. Böylece, immatür akciğerin klasik olarak kabul edilen entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyon ve mekanik ventilasyonun zararlı etkilerinden korunması hedeflenmiştir. İnce kateter ile surfaktan uygulanması metodu ile yapılan çok sayıda çalışma ve meta-analizin sonuçları entübasyon, surfaktan uygulanması ve pozitif basınçlı ventilasyon metotları ile karşılaştırıldığında mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, bronkopulmoner displazi insidansı ve neonatal mortalite oranlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmalarda premedikasyon yönetimi ve solunum desteği türü, uygulanan surfaktan türü gibi birçok konuda heterojenite mevcuttur. Supraglottik hava yolu cihazı, farengeal uygulama ve aerosolizasyon uygulamaları özellikle laringoskopinin dezavantajlarını ortadan kaldırması ve daha da az invaziv olmaları, daha az tecrübe ve yetenek gerektirmeleri nedenleri ile ince kateter ile surfaktan uygulanması yönteminden avantajlı olsalar da henüz rutin klinik kullanıma girmeleri için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Surfaktan, ince kateter surfaktan uygulama, larengeal maske, aerosol, farengeal uygulama.

ABSTRACT

The survival rate of premature infants has increased dramatically, after the beginning of surfactant use in newborn clinics for premature infants with respiratory distress syndrome. The surfactant delivery methods to the lungs have started to evolve into less invasive and even non-invasive methods over the time. Studies on new methods such as thin catheter surfactant administration, laryngeal or supraglottic airway device, pharyngeal instillation, and aerosolized techniques are increasing. The purpose of the less invasive or noninvasive methods is the protection of immature lungs from harmful effects of intubation, positive pressure ventilation and invasive mechanical ventilation. It has been reported in many studies and meta-analysis that TCA methods were related to lower need of mechanical ventilation, shorter duration of mechanical ventilation, and lower incidence of bronchopulmonary dysplasia or death, compared to intubation, surfactant, and positive pressure ventilation methods. However, there are heterogeneities in premedication policies and respiratory support type, and the type of surfactant applied in the studies. Laryngeal or supraglottic airway device, pharyngeal instillation, and aerosolized techniques have advantages over thin catheter, because they eliminate the disadvantages of laryngoscopy, they are less invasive than thin catheter and they require minimal experience and skills, but more data are needed for routine clinical use of these new methods.

Keywords: Surfactant, thin catheter surfactant administration, laryngeal mask, aerosol, pharyngeal instillation.



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,
KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90532 5991259

Geliş Tarihi / Received: 23.09.2022

Dr. Serdar ALAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,
KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: alanserdar@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 08.10.2022

GİRİŞ

Ekzojen surfaktan olan respiratuvar distres sendromu (RDS) tedavisinde kliniklerde ilk kez 1983 yılında kullanılmaya başlanmış ve 1990'larda tüm dünyada yaygınlaşmıştır (1). Sürfaktanın klinik kullanıma henüz girmediği 1970 öncesi dönemde RDS tedavisi için bebekler entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon ile akciğer ventilasyonu sağlanmaya çalışılıyordu (2). Ancak mekanik ventilatörlerin (MV) yenidoğan bebekler için uyumsuz oluşu, barotravma, volutravma ve oksijen toksisitesi gibi maruziyetler sonucu prematüre bebeklerin ölüm ve/veya BPD oranları oldukça yüksek idi (3). Daha sonra, 1971'de Gregory ve ark'ları (2), yenidoğan bebekler için daha iyi ventilatörlerin geliştirilmemesi nedeni ile RDS tedavisinde sürekli pozitif hava yolu basıncının (continuous positive airway pressure = CPAP) kullanımının hem non-invaziv hem de başarılı olduğunu belirtmişlerdir (2). Ancak doğal surfaktan preparatlarının 1980'lerden itibaren kullanılmaya başlanması, surfaktanın akciğerlere endotrakeal tüp aracılığı ile uygulanması ve akciğer dağılımının sağlanması için yenidoğanlar için özel üretilmiş MV'lerin kullanılmaya başlanması ile RDS'li bebeklerde CPAP kullanımını oldukça azalmıştır (4,5). Bu tedavi stratejileri ile prematüre bebeklerin yaşam oranı dramatik olarak artmış olsa da BPD bu bebekler için önemli bir morbidite nedeni olmaya artarak devam etmiştir (3).

İnvaziv MV'ye maruziyet, özellikle 29. gebelik haftasından erken doğan prematürelere BPD için iyi bilinen bir risk faktörü olmuştur. İnvaziv MV komplikasyonlarının ortaya çıkması ile RDS'li bebekler için yıllarca unutulmuş nazal CPAP tedavisi tekrar gündeme gelmiştir. Özellikle 1994 yılında Verder ve ark'larının (6) yaptığı randomize kontrollü çalışmada CPAP ve surfaktan kombinasyonunun invaziv MV ihtiyacını dramatik azaltması sonrası CPAP kullanımı tekrar gündeme gelmiştir. Bu surfaktan ve CPAP kombinasyonundan geliştirilen INSURE (intubation, surfactant and extubation) protokolü 1998 yılında kuzey Avrupa'da ortaya çıkarak hızlıca yaygınlaşmıştır (7).

RDS'li prematürlerde INSURE metodu ile invaziv MV ihtiyacı yaklaşık %50 azalsa da işlem kısa süre de olsa entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) gerektirmektedir. Bu yöntem ile solunum desteği ihtiyacı, hava kaçağı insidansı, RDS'den kaynaklanan mortalite riskinin belirgin azaldığı gösterilse de BPD insidansında belirgin bir

azalma görülmemiştir (8-10). Sürfaktanın yaygınlaşması ile BPD'nin patofizyolojisi de değişmiştir, 'Yeni BPD' terimi, patofizyolojideki bu değişikliği belirtmektedir (11).

Bugün, RDS yönetiminde genel kabul gören ana strateji, doğum odasında erken dönemde nazal CPAP uygulaması ve ardından ihtiyacı var ise erken dönemde kurtarma surfaktan uygulanmasıdır (12). Doğum salonunda nazal CPAP ile stabilize edilen prematüre bebeklere klasik INSURE yöntemi uygulandığında laringoskopi, entübasyon ve kısa bir süre de olsa PBV'den kaçınılmadığı görülmüş, bunun yeni BPD'ye gidişin temelini oluşturduğu düşünülmüştür. Bu nedenle daha az invaziv surfaktan uygulama yöntemleri gündeme gelmiştir (13). Ayrıca, surfaktan eksikliğinin CPAP başarısızlığı için çok önemli bir risk faktörü olması da araştırmacıları spontan solunum yapan bebeklere surfaktanı daha az invaziv uygulama metotlarını araştırmaya yöneltmiştir (14).

Entübasyon yerine ince kateterin kullanıldığı yöntemler olan daha az invazif surfaktan verme (LISA = Less invasive surfactant administration) ve minimal invaziv surfaktan verme (MIST = minimal invasive surfactant treatment) metotları en kapsamlı araştırılan surfaktan verme teknikleridir (15,16). Bunlar dışında, bir larengeal veya supraglottik havayolu kullanılarak surfaktan uygulanması (SALSA = surfactant administration through laryngeal or supraglottic airways), farengeal surfaktan uygulanması ve aerolize surfaktan uygulamaları ile ilgili güncel çalışmalar mevcuttur (17,18).

Bu derlemede, günümüzde yaygın kabul gören ince kateter ile surfaktan uygulama (İKSU) yöntemleri ile halen araştırmaların sürdüğü SALSA, farengeal uygulama ve nebulizer ile aerolize surfaktan uygulamaları güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.

İnce Kateter ile Sürfaktan Uygulanması

İlk olarak 1992'de Verder ve ark (19) tarafından Danimarka'da geliştirilen LISA tekniği ile prematüre bebekler entübe edilmeden ve pozitif basınç kullanılmadan ince bir kateter aracılığı ile surfaktan trakeaya uygulanmıştır. Ancak, aynı zamanlarda pozitif basınç uygulamasının surfaktanın akciğere uygun dağılımı için birincil öneme sahip olduğu düşünüldüğü için INSURE tekniğinin popüleritesi artmış ve yaygınlaşmıştır. Bu nedenle unutulmuş İKSU yöntemi ilk tanımlanışından 10 yıl sonra, Köln'de Angela Kribs tarafından yeniden gündeme getirilmiştir (20). Daha sonra Alman Yenidoğan Ağının (GNN) kurulması ile önemli randomize

araştırmalar (Avoid Mechanical Ventilation ve Non-Intubated Surfactant Application gibi) yapılabilmüş ve LISA ile ilgili ek gözlemsel çalışmalar için de sağlam bir platform sağlanmış (15,16).

Pilot çalışmalar ve hayvan deneylerinde İKSU ile PBV'nin neden olduğu akciğer hasarından kaçınıldığı, entübasyon travmasının azaltıldığı, larenks ve glottisin fizyolojik fonksiyonlarının korunduğu ve de spontan solunum korunduğu için akciğer havalanması, fonksiyonları ve stabilizasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (20).

Çalışmalarda uygulanan İKSU yöntemleri farklılık gösterse de temelde üç yöntem ön plana çıkmıştır. Birincisi, ilk kez Kribs ve ark'ları (20) tarafından uygulanan ve Köln yöntemi olarak adlandırılan ince esnek sondanın Magill forsepsi yardımı ile glottisten ilerletilmesi ve surfaktanın mini boluslar şeklinde 30-120 sn aralığında uygulanması ile karakterizedir. İkincisi, Kanmaz ve ark'ları (21) tarafından yayınlanan, Magill forsepsi kullanılmadan esnek ince besleme sondası kullanılarak surfaktan uygulanması ile karakterize olan ve Take Care olarak adlandırılan yöntemdir. Üçüncüsü ise, Dargaville ve ark'ları tarafından belirtilen yarı sert kateter (Angiocath®) kullanılarak Magill forsepsi kullanılmadan surfaktan uygulaması şeklindedir (22). İKSU yönteminin kullanıldığı diğer çalışmalarda da bu yöntemlerin sınırlı modifikasyonlarına rastlamak mümkündür (23). Literatürde LISA ve MIST dışında, SurE (surfactant without endotracheal tube), MISA (minimally invasive surfactant administration) ve NISA (non-invasive surfactant administration) gibi tanımlamalar da kullanılmaktadır (23,24).

İnce kateter ile surfaktan uygulama yöntemlerini kullanan araştırmalarda, premedikasyon kullanımı, laringoskopi yöntemleri (video-laringoskopi vb.), kateter tipi, kateteri ses telleri boyunca yönlendirmek için kullanılan yöntem, surfaktan dağılımı için yaklaşım (bolus, hızlı infüzyon, yavaş infüzyon), surfaktan hazırlığı ve solunum yönetimi (kullanılan invaziv olmayan solunum desteği türü) gibi faktörler açısından birçok farklılık göstermektedir (24).

On altı primer çalışma ve 2 tane uzun dönem sonuçları içeren çalışma ile birlikte toplam 18 araştırmanın incelendiği 2021 yılında yayınlanan Cochrane meta-analiz çalışmasına göre RDS'li veya RDS riski olan prematüre bebeklerde İKSU, INSURE yöntemi ile karşılaştırıldığında (9 çalışmanın meta-analizi) mortalite veya BPD ince kateter ile surfaktan

uygulanmasında daha düşük bulunmuştur. Ayrıca RDS'li veya RDS riski olan prematüre bebeklerde İKSU ile endotrakeal tüp yoluyla surfaktan uygulaması ve gecikmiş ekstübasyon ile karşılaştırıldığında da (meta-analize 1 çalışma dahil olmuş) mortalite veya BPD İKSU ile daha düşük bulunmuştur. Bu iki grubun dahil edildiği meta-analiz sonuçlarına göre (toplam 10 çalışma) mortalite veya BPD İKSU ile daha düşük bulunmuştur (23). İKSU grubu ile INSURE grubunun doğum sonrası ilk 72 saat içinde entübasyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında 10 çalışma meta-analize alınmış ve İKSU grubu lehine düşük oran tespit edilmiştir. Ayrıca İKSU ile endotrakeal tüp yoluyla surfaktan uygulaması ve gecikmiş ekstübasyon karşılaştırıldığında da (meta-analize 2 çalışma dahil olmuş) ilk 72 saat içinde entübasyon ihtiyacında İKSU grubu lehine düşük oran saptanmıştır. İKSU ve INSURE yöntemleri boşaltma gerektiren hava kaçağı sendromları açısından karşılaştırıldığında, 4 çalışmanın meta-analizinde İKSU lehine az olduğu gösterilmiştir. İKSU grubu ve endotrakeal tüp ile surfaktan uygulaması ve gecikmiş ekstübasyon grubu karşılaştırıldığında da (2 çalışma meta-analize alınmış) benzer şekilde İKSU grubunda daha az hava kaçağı görüldüğü bulunmuştur. İKSU ve INSURE yöntemleri ciddi (evre 3 ve 4) intraventriküler kanama (IVK) açısından karşılaştırıldığında, 4 çalışmanın meta-analizinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, İKSU grubu ve endotrakeal tüp ile surfaktan uygulaması ve gecikmiş ekstübasyon grubu karşılaştırıldığında (1 çalışma meta-analize alınmış) İKSU lehine daha az oranda ciddi IVK saptanmıştır. Bu 5 çalışmanın kombine meta-analizinde ise ciddi IVK'nın İKSU grubunda belirgin düşük olduğu görülmüştür. İlk hastaneye yatış sırasında ölüm (tüm nedenler) açısından İKSU ve INSURE grupları karşılaştırıldığı 10 çalışmanın dahil olduğu meta-analizde, İKSU grubunda mortalite daha az saptanmıştır. İKSU ve endotrakeal tüp ile surfaktan uygulaması ve gecikmiş ekstübasyon grubu karşılaştırıldığında da (1 çalışma meta-analize alınmış) gruplar arasında ilk hastaneye yatış sırasındaki mortalite anlamlı farklı bulunmamıştır. Bu 11 çalışmanın kombine meta-analizinde ise ilk hastaneye yatış sırasındaki mortalite İKSU lehine anlamlı düşük saptanmıştır. İKSU ve INSURE grupları, postmenstrüel 36. haftada yaşayan bebeklerdeki BPD oranı açısından karşılaştırıldığında, İKSU grubunda anlamlı ölçüde düşük BPD saptanmıştır (10 çalışmanın meta-analizi). İKSU grubu ve endotrakeal tüp ile surfaktan uygulaması ve gecikmiş ekstübasyon grubu karşılaştırıldığında (1 çalışma meta-analize alınmış) ise gruplar arasında BPD açısından anlamlı fark

saptanmamıştır. Bu 11 çalışmanın kombine meta-analizinde ise postmenstrüel 36. haftada yaşayan bebeklerdeki BPD oranı İKSU lehine anlamlı düşük saptanmıştır (23).

Yukarıda belirtildiği gibi Cochrane meta-analizi sonuçlarına göre ince kateter ile surfaktan uygulaması ile başta mortalite veya BPD olmak üzere birçok prematüre morbiditesinde daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (24). Ancak, İKSU prosedürlerinin FDA (Food and Drug Administration) izni henüz yoktur. İKSU ile normal endotrakeal tüpten daha dar bir çapa ve farklı bir sertliğe sahip kateterler kullanılmaktadır. Küçük çaplı bu kateterler ventilasyon için kullanılamaz, yalnızca surfaktanın trakeaya iletimini sağlar. Ancak ventilasyon için kullanılmayan bir kateterin trakeada bulunması çapı küçük olsa da hipoksi, hiperkarbi ve aritmi riski oluşturabileceği erişkinlerde yapılan fleksible bronkoskopi çalışmalarında gösterilmiştir (24). Prematüre bebeklerin trakeal çapının zamanında doğan bebeklerden %40'ı, erişkinlerin trakea çapının ise %12'si kadar olduğu tahmin edilmektedir. Bu kadar küçük çaplı trakeaya çok ince bile olsa ventile olmayan kateterin ilerletilmesinin negatif solunumsal sonuçları olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü Hagen-Poiseuille yasasına göre ventile edilemeyen tüp özellikle ekspiryum sırasında hava yolu direncini kendi yarıçapının 4 katı oranında artırmaktadır (24). Ayrıca prematüre bebeklerin ağlaması, trakeanın tam yuvarlak şekilde olmaması ve görece büyük non-ventile kateterin trakeada bulunması CPAP basıncının trakeaya iletilmesini engelleyebilir (25). Spontan solunumun baskılanmaması için çalışmaların çoğunda İKSU yöntemi sırasında analjezi ve sedasyon uygulanmamaktadır. Bu da özellikle 32 gebelik haftasından büyük prematürelere daha belirgin olmak üzere öksürük, öğürme ve surfaktan reflüsü olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca İKSU prosedürü sırasında desatürasyon ve apne özellikle küçük prematürelere daha sık bildirilmiştir (26). İKSU çalışmalarında prosedür ile ilişkili istenmeyen etkilerin INSURE ve entübasyon ve geç ekstübasyon ile karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir (23,27-33). Premedikasyon ile laringoskopinin olumsuz etkilerinin azaltılması nedeni ile entübe edilmesi gereken yenidoğanlara premedikasyon uygulanması Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilmektedir. Ancak İKSU sırasında prematüre bebeklerin solunumunun baskılanmaması için birçok araştırma premedikasyon uygulamamaktadır (21,28). Ayrıca laringoskopi ve ince kateter veya entübasyon ile surfaktan uygulaması bir yetenek de gerektirmektedir.

Özellikle premedikasyon uygulanmadığında 29 hafta üstündeki bebeklerde işlem başarısızlığı oranının arttığı da gösterilmiştir. Videolaringoskopi kullanılması ile kateterin vokal kordların ilerisine yerleştirilmesi ve işlem başarısının artırıldığı gösterilse de videolarigoskopinin her yerde bulunmayışı ve maliyetinin yüksek olması kullanımını sınırlamaktadır (34).

Tablo 1: İKSU yönteminde istenmeyen durumların görülme sıklığı ve diğer surfaktan verme yöntemleri ile karşılaştırılması43.

Yazar	n	İlk girişimde başarısızlık	Öğürme/öksürme	Desaturasyon	Bradikardi	Sürfaktan Reflüsü	Apne	PBV ihtiyacı
Schrehof ve ark (2013) (44)	LISA: 224	%1	%2	%21	%12			%23
Dargaville ve ark (2013) (45)	MIST: 61	%20			%36	%30		%39
Mirnia ve ark (2013) (46)	MIST: 38 INSURE: 42		%40 MIST %3 INSURE (p: 0.001)	%11 MIST %55 INSURE (p:0.001)				
Kribs ve ark (2015) (24)	LISA: 107 INSURE: 104	%27 her iki grup için		%56.1 LISA %26 INSURE (p<0.01)	%11 LISA %2.9 INSURE (p:0.02)			
Bao ve ark (2015) (47)	LISA: 47 INSURE: 43	%10.6 LISA %14 INSURE (fark anlamlı değil)		%43	%8.5	%11.4	%11	
Olivier ve ark (2017) (48)	LISA: 24 INSURE: 21	Fark yok		%58 LISA %16 INSURE (p<0.01)		%66 LISA		
Dargaville ve ark (2018)(49)	MIST: 37	%3						%30
Seo ve ark (2018) (50)	MIST: 16 Entübe: 45	%6 MIST %20 Entübe (fark anlamlı değil)			%13 MIST %44 Entübe (p:0.03)			

İKSU: İnce kateter ile surfaktan uygulaması, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

Dikkat çekilmesi gereken bir diğer nokta, LISA yönteminin yaygın olarak kullanıldığı ve bu konuda ayrıntılı kayıtların tutulduğu GNN verilerine göre 2010 yılından sonra LISA uygulama yüzdesi hızla artarken, endotrakeal tüp ile surfaktan uygulaması ise sınırlı sayıda azalmıştır. Yine bu verilere göre surfaktan almayan prematüre bebek sayısında da ciddi bir azalma vardır. Çünkü LISA çalışmalarının çoğunluğunda %30 ve üstündeki FiO2 ihtiyacı tedavi kriteri olarak kabul edilmiştir. Bu da surfaktanın LISA öncesi döneme göre daha liberal kullanıldığını göstermektedir. Bu grupta başarı oranı oldukça yüksektir. Ancak şiddetli RDS'de (\geq %60 FiO2) LISA başarısızlığı riski oldukça yüksek bulunmaktadır (34). Bu nedenlerle, İKSU yöntemlerinin en bilineni olan LISA ile ilgili çok kapsamlı olsa da GNN verileri dikkatli değerlendirilmelidir.

İnce kateter tekniği ile surfaktan uygulama ile INSURE yöntemini karşılaştıran ve uzun dönem sonuçlarını inceleyen Mehler ve ark (27) ile Teig ve ark'larının (28) gözlemsel çalışmalarında 2 ve 3 yıllık izlemde İKSU lehine daha iyi sonuçlar bildirmişlerdir. Ayrıca, Mehler ve ark'ları (27) 25-26. gebelik haftalarında doğan bebeklerde İKSU yöntemi ile nörogelişimsel sonuçların daha iyi olduğunu saptamışlardır. Marquez Isidro ve ark'ları (29) 24 aya kadar olan takiplerde hastaneye yatış oranlarında, oksijen ve bronkodilatör gereksinimlerinde anlamlı bir fark olmadığını, yine işitme ve görme kaybı ve dil gelişimi alanlarında da fark olmadığını belirtmiştir. Benzer şekilde Porath ve ark'larının (30) çalışmasında işitme, görme, dil gelişimi ve gelişimsel mihenk

taşlarında 6 yaşında herhangi bir fark gösterilmemiştir. Prematüre bebeklerde RDS'nin tedavisi ile ilgili Avrupa Konsensus Kılavuzlarına bakıldığında, özellikle daha matür prematüre bebeklerde INSURE tekniğinin düşünülmesini 2013 kılavuzunda B kanıt düzeyi ile önerirken 2016 güncellemeninde A2 kanıt düzeyi ile CPAP başarısızlığı olan prematüre

bebeklerde INSURE ile surfaktan uygulanmasını önermiştir (35,36). Ancak 2016 güncellemeninde, spontan solunumu olan prematürelere LISA veya MIST yöntemlerinin INSURE yöntemine alternatif olabileceğini B2 kanıt düzeyi ile belirtmiştir (37). Aynı kılavuzun 2019 güncellemeninde, spontan solunumu olan ve CPAP ile stabilize edilen bebeklere surfaktan gereksinimi durumunda LISA yönteminin tercih edilmesi gerektiği B2 kanıt düzeyi ile önerilmiştir (37).

Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 güncellemesi önerisine göre, spontan solunum çabası iyi olan ve CPAP altında stabil bebeklere surfaktan uygulama yöntemi olarak LISA/MIST, INSURE yöntemine alternatif olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (38).

Türkiye çapında 87 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalışan neonatologlar ile yapılan bir araştırmanın verilerine göre, LISA/MIST kullanım oranı %81.6 saptanmıştır. Ancak düzenli olarak LISA /MIST yöntemlerinin kullanılan ünitelerin oranı %26.4'dür. Geriye kalan %40.2'si ara sıra, %13.8'i nadiren, %1.1'i yalnızca klinik araştırmalar için bu yöntemi kullandıklarını belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan ünitelerin %18.4'ü hiç kullanmadıklarını bildirmişlerdir (39).

Sonuç olarak INSURE ile karşılaştırıldığında İKSU tekniğinin entübasyonun ve PBV'nin olumsuz etkilerinden koruduğu ve mekanik ventilasyon, ölüm veya BPD'yi azalttığı ve böylece klinik sonuçlar açısından önemli avantajlar sağladığı hem randomize kontrollü çalışmalarda hem de güncel Cochrane meta-analizinde bildirilmiştir. Ancak, direk laringoskopi ve non-ventile kateterin trakeada olmasının prematürelde hipoksi, bradikardi, kafa içi basıncının artması ve ağrı ile ilişkili olduğunun da göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Ayrıca şu ana kadar yayınlanan İKSU çalışmalarının oldukça heterojen yapıda olması ve İKSU tekniğinin tam standardize edilememiş olması nedenleri ile daha homojen ve standardize edilmiş çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Larengal veya Supraglottik Hava Yolu Cihazları Kullanılarak Sürfaktan Uygulanması

Larengal maske gibi supraglottik hava yolu cihazlarının (SHC) kullanılarak surfaktanın vokal kordların hemen üzerine uygulanması yöntemidir. Bunun için surfaktan direk SHC'nin lümenine uygulanabileceği gibi lümen için geçebilen ince bir kateter aracılığı ile de verilebilir. İKSU yönteminden en önemli farkı vokal kordların distaline değil proksimaline surfaktanın uygulanmasıdır. Böylece trakea içine nonventile bir tüp sokulmamakta ve vokal kordların çalışması etkilenmemektedir. Guthrie ve ark'ları 2021 yılında yazdıkları derlemede bu yöntemi yeni bir terminoloji olarak SALSA (Surfactant Administration Through Laryngeal or Supraglottic Airways) kısaltması ile adlandırmışlardır (17).

Çalışmalarda, SHC ile vokal kord üzerine surfaktan aralıklı küçük boluslar şeklinde veya yavaş tüm bolus şeklinde uygulanmıştır. Aralıklı küçük bolusların her birinden sonra veya tüm bolusu takiben 1-5 dk süresince PBV sonrası bebekler CPAP ile izleme geri alınmışlardır (40,41).

Son dönemde yapılan ve 6 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde 357 RDS'li yenidoğan bebek incelenmiş, tek başına (surfaktansız) CPAP veya INSURE prosedürleri ile karşılaştırılmıştır. Bu meta-analiz çalışması, SHC yönteminin FiO2 gereksinimini, entübasyon ihtiyacı ve MV ihtiyacında anlamlı olarak azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak ölüm, BPD ve pnömotoraks açılarından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu meta-analiz çalışmasından sonra çok yakın dönemde özeti yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre en küçüğü 810 g olan 27-36 hafta arasında

doğan toplam 90 bebek (50 SCH ile surfaktan uygulanan grup, kalan 40'ı INSURE grubu) değerlendirilmiştir. Başarısızlık oranı INSURE grubunda %30 ve SHC grubunda %20 saptanmıştır (p= 0.273). Bu fark, INSURE grubunda %12.5 ve SHC grubunda %2 (p = 0.047) ile erken başarısızlıklardan (1 saat içinde) kaynaklandığı vurgulanmıştır. Geç başarısızlık oranı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Uygulanan surfaktan doz sayısı, surfaktanın FiO2'yi azaltmadaki etkinliği ve tüm solunum desteğinin kesilmesi için geçen süre her iki grupta da benzer saptanmıştır. Pnömotoraks, BPD ve diğer morbiditeler gruplar arasında farklı saptanmamıştır. Al Ali ve ark'larının (40) meta-analizindeki 6 çalışma ve Gallup ve ark'larının (42) yaptığı güncel çalışma ile birlikte toplam 7 çalışmanın özellikleri Tablo 2'de karşılaştırılmaktadır. Tablo 2'de de görüleceği gibi çalışmalar arasında surfaktan verme endikasyonu, premedikasyon, kateter kullanımı surfaktan çeşidi ve dozu, vakaların gebelik haftası ve doğum ağırlıkları arasında heterojenite belirgindir (41-47). Bu nedenle Al Ali ve ark'larının (40) meta-analiz sonuçları bu heterojenite göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Tablo 2: SHC ile surfaktan uygulama, randomize kontrollü çalışmalar

	Vaka/Kontrol (n)	Doğum haftası ve/veya doğum ağırlığı	En düşük doğum ağırlığı (g)	Kontrol grubu	Tedavi kriteri	Premedikasyon	SHC	Kateter kullanımı	Sürfaktan Doz ve süresi	PPV
Attridge (2013) (43)	13/13	>1200 g	1670	CPAP ile devam	>%30 FiO ₂ (10 dk)	Yok	LMA	Var, lümen ortasına kadar	3 ml/kg calfactant 2-4 seferde	Var
Sadeghnia (2014) (44)	35/35	≥2000 g	2000	INSURE	>%30 FiO ₂ (30 dk)	Yok	i-gel 2 numara	Yok	100 mg/kg beractant 4 seferde (<10 dk)	Var
Pinheiro (2016) (41)	30/31	29 ^{0/7} -36 ^{6/7} >1000 g	1150	INSURE	%30-60 arası FiO ₂ (6 cmH ₂ O CPAP)	Atropin (SHC) Atropin ve Morfin (INSURE)	LMA 1 numara	5F beslenme sondası LMA alt ucuna kadar	3 ml/kg calfactant	Var
Barbosa (2017) (45)	26/22	28-35 >1000 g	1025	MV	>%40 FiO ₂	Lidokain jel (SHC) Remifentanil ve midazolam (MV)	Proseal LMA 1 numara	6F beslenme sondası LMA alt ucuna kadar	200 mg/kg poractant	Var
Roberts (2018) (46)	50/53	28 ^{0/7} -35 ^{6/7} >1250 g	1250	CPAP ile devam surfaktan yok	>%30 FiO ₂ (CPAP)	%24 sukroz ve atropin	LMA 1 numara	Aspirasyon sondası LMA alt ucuna kadar	200 mg/kg poractant	Var
Amini (2019) (47)	30/30	<37 ≥1250 g	Belirtilmemiş	INSURE	%30-60 arası FiO ₂ (5 cmH ₂ O CPAP)	Yok	LMA 1 numara	5F kateter LMA alt ucuna kadar	200 mg/kg poractant	Var
Gallup (2021) (42)	50/40	27-36 ≥800 g	810	INSURE	%30-60 arası FiO ₂ (CPAP)	Atropin (SHC) Atropin ve remifentanil (INSURE)	LMA 1 numara	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş

SHC: Supraglottik hava yolu cihazı, PPV: Pozitif basınçlı ventilasyon, CPAP: sürekli pozitif hava yolu basıncı, LMA: Larengeal maske
INSURE: Entübasyon, surfaktan, pozitif basınç, ekstübasyon, MV: Mekanik ventilatör

SHC ile surfaktan uygulanması INSURE ile karşılaştırıldığında, laringoskopi ve premedikasyon (sedasyon, analjezi vb.) gerektirmediği, işlemin daha hızlı ve kolay uygulanabildiği ve daha az tecrübe ile yapılabildiği avantajlı yönleri olarak öne çıkarılmıştır. Ayrıca SHC prosedürü sırasında akciğerlerde fonksiyonel rezidüel kapasitenin korunması da bu yöntemin önemli bir avantajı olarak bildirilmiştir (48). Roberts ve ark'larının (46) çalışmasında SHC hastaların çoğunda ilk denemede ve 35 saniyenin altında bir sürede başarılı bir şekilde yerleştirilmiştir. Genellikle kısa bir eğitimi takiben SHC yerleştirme prosedürünün kolaylıkla uygulanabilmesi de önemli bir avantaj olmuştur (47,48).

Guthrie ve ark'ları (17) SALSA ve diğer surfaktan verme yöntemlerini inceledikleri derleme yazısında, SALSA yönteminin minimum düzeyde teknik beceri gerektirmesi, kolayca bulunabilen ekipmanlar ile yapılması ve MV gerektirmemesi gibi nedenlerle düşük ve orta gelirli ülkelerde de çok geniş bir kullanım alanı bulabileceğini özellikle belirtmişlerdir.

Vannozzi ve ark'larının (49) SHC ile yaptıkları bir vaka serisinde ince kateter larengeal maske lümeninden ilerletilerek vokal kordları distaline surfaktanı uygulamıştır. Bu çalışma

CALMEST (Catheter and Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy) olarak kısaltılmıştır. Dört vakaya uyguladıkları bu yöntemde her ne kadar SHC kullanılsa da ince bir kateterin vokal kordların distaline ilerletilmesi nedeni ile İKSU yönteminden daha az invaziv olmadığı aklı gelmektedir. İKSU yönteminden en büyük farkları CALMEST ile laringoskopiden kaçınılmıştır. SHC kullanıldığı için bu yöntemden burada bahsedilmiştir.

SHC ile surfaktan uygulama yönteminin en büyük kısıtlılığı ticari olarak kullanılan larengeal maskelerin küçük boyutlarda üretilmemesidir. Şu anda piyasada mevcut olan ticari cihazlar, esas olarak 1250 gramdan büyük bebeklere uygundur. Bu nedenle RDS nedeni ile surfaktan ihtiyacı oldukça fazla olan, aynı zamanda BPD riski de yüksek olan <1250 g bebeklere daha az invaziv surfaktan verme yöntemi olan SHC ile surfaktan uygulanması oldukça sınırlıdır. Ayrıca, SHC ile surfaktan uygulama yönteminin FDA onayı henüz yoktur (48).

Farengal Sürfaktan Uygulaması

Farenkse yerleştirilen esnek bir kateter aracılığıyla surfaktanın hızlı bolus olarak uygulanmasıdır.

Bu prosedür sonrası PBV uygulanır ve solunum distres bulguları varsa CPAP devam edilebileceği, eğer apne var ise entübe edilerek izlenebileceği belirtilmişti (48). Farengal uygulama, yaşamın ilk birkaç dakikasında yapıldığı için profilaktik surfaktan tedavisi olarak kabul edilmiştir. Örneğin, Katwinkel ve ark'ları (50) başın doğumundan sonra henüz omuz doğmadan önce surfaktanı farengal uygulamışlardır.

Bu konuda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma Ten Centre çalışma grubu tarafın 25-29 haftalık prematüre bebeklerde ve yapay surfaktan molekülü ile yapılmıştır. 1987 yılında yapılan bu çalışmada 248 prematüreye farengal profilaktik yapay surfaktan ilk soluk ve kordon klemplenesinden önce uygulanmış, kontrol grubundaki 230 prematüre bebeğe de serum fizyolojik verilmiştir. Yaşamın ilk 10 gününde daha düşük bir mortalite ve daha kısa solunum desteği süresi bulunmuştur (51).

Katwinkel ve ark'ları (50) 27-30 gebelik haftaları arasında doğan 23 prematüre bebekte yaptıkları fizibilite ve güvenlik çalışması sonuçlarına göre, nazofarengal surfaktan uygulaması özellikle vajinal doğumlar için nispeten basit ve güvenli olduğu gösterildi. Bu çalışmada 3 ml/kg calfactant bolus olarak verildikten sonra CPAP ile izlem devam etmiştir.

Lamberska ve ark'larının (52) 2018 yılında yayınladıkları gözlemsel fizibilite çalışmasında, 220/7-246/7 gebelik haftası arasında doğan prematüre bebek grubunda, doğumdan hemen sonra yüksek basınçlı uzun süre CPAP uygulama (sustained inflation) ile birlikte orofarengal surfaktan uygulanmış ve kontrol grubuna ise 'sustained inflation' olmadan esnek kateter ile 120 mg/kg curosurf uygulanmış ve doğum odasında 'sustained inflation' ile birlikte farengal poractant alfa uygulamasının entübasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Sustained inflation; T-parça canlandırıcı kullanılarak 15 saniye boyunca 25 cmH₂O basınç ile uygulanmıştır (52).

Henüz yayınlanmamış prematüre bebekler için profilaktik orofarengal surfaktan (POPART) çalışmasının 2021 PAS Meeting'de sunulan ön sonuçlarına göre, 29 haftadan küçük prematürelere kord klemplemeden önce veya doğum sonrası ilk 5 dakika içinde orofarengal surfaktan uygulanmasının yaşamın ilk 5 gününde entübasyon ihtiyacını ve ölüm veya BPD insidansını değiştirmedeği gösterilmiştir (48).

Sonuç olarak farengal surfaktan uygulama çalışmaları çok az sayıda ve gözlemsel fizibilite çalışmaları şeklindedir. Primer amaçları farengal surfaktan etkisinin araştırılmasından ziyade yapay surfaktan molekülü ve 'sustained inflation' etkisi gibi başka parametreleri değerlendirmek için planlanmışlardır (50-52). Bir başka önemli nokta, bu yöntem ile yapılan çalışmalar profilaktik surfaktan kullanımı ile ilişkilidir. Ancak günümüzde profilaktik surfaktan kullanımı güncel kılavuzlarda önerilmemekte, doğum salonunda erken CPAP ile akciğer stabilizasyonu ve selektif surfaktan uygulaması önerilmektedir (37,38). Farengal surfaktan uygulamaları ile ilgili daha iyi planlanmış geniş serili, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Aerosolize Sürfaktan Uygulaması

Sürfaktanın distal hava yolları ve alveollere iletilmesinde gerçekten invaziv olmayan ya da en az invaziv yol inhale yolla verilmesidir. Bu yöntem özel beceri ve tecrübe gerektiren havayolu manipülasyonu gerektirmediğinden hem hasta hem de uygulayıcı için çok daha konforlu olduğu (53) Ancak, surfaktan gibi büyük bir lipid-protein kompleksini distal hava yollarına kolayca ulaşılabilecek aerosolize yapıya getirmek oldukça güçtür. Akciğerlere öngörülebilir bir oranda ve tekrarlanabilir bir şekilde surfaktan iletimi için, aerosolize surfaktanın çapı 1- 5 µm arasında olması gerektiği belirtilmiştir (53). Çalışmalarda bunun için kullanılan aerolizasyon cihazları çoğunlukla 'titreşimli membran' ve 'jet nebulizer' şeklinde iki çeşittir (54-58). Titreşimli membranlı nebulizatörlerin yenidoğan bakımı kullanımında daha iyi performansa sahip olduğu yeni dönemde yayınlanan bir derlemede belirtilmiştir (53). Titreşimli membran sistemi, surfaktanın bebeğin solunum sistemine protein denatürasyonu veya aerosol dilüsyonu olmaksızın verilmesini sağlamış, aynı zamanda titreşimli membran sistemi ile nebulizatörde kalan rezidü sıvı da daha az bulunmuştur (58). Bu nedenlerle jet nebulizer sistemlerinden daha üstün olduğu düşünülmüştür (53). Bunların dışında 'kapiller aerosol jeneratör' cihazı ile ilgili çalışmalarda sentetik surfaktanın distal hava yollarına iletiminin sağlanabileceği gösterilmiştir. Sürfaktanın pompalandığı kapiller tüpün ısıtılması ve daha sonra bir aerosol olarak surfaktanın dağılarak çıktığı kapiller aerosol jeneratörü sistemi ile üretilen surfaktan aerosol bulutunun düşük hızla inspirasyon koluna çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenle kapiller aerosol jeneratör ile ilgili daha fazla çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasına ihtiyaç vardır (53).

Aerosolize surfaktanın yenidoğan bebeğin akciğerlerine iletilmesinde kullanılan arayüzler de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Yüz maskeleri, nazofarengal tüpler, kısa binazal pronglar ve bebek emziğine adapte sistemler arayüz olarak kullanılmıştır (53-57). Hayvan deneylerinde akciğerlerde 100 mg/kg fosfolipid hedefine ulaşmak için çok daha yüksek miktarda nebulize surfaktan kullanılması gerektiği bildirilmiştir (59). Yapılan insan çalışmalarında ise farklı surfaktan tipleri ve dozları kullanılmıştır (Tablo 3) (60).

Tablo 3: Aerosolize surfaktan uygulama çalışmaları özet bilgileri

	Çalışma Grubu	Nebülizer tipi	Ventilasyon	Nebülizer bağlantısı	Arayüz	İlaç	Partikül boyutu
Jorch ve ark (1997) (86)	31 hf (28-35)	Jet	Bubble CPAP	Y parça	Nazofarengal tüp	Bovactant	<4 µm
Arroe ve ark (1998) (87)	23-36 hf (kontrol grubu yok)	Jet	nCPAP	İnspiratuvar kol	Belirtilmemiş	Colfosceril palmitate	Belirtilmemiş
Berggren ve ark (2000) (80)	27-34 hf 1620 g (1010-2370)	Jet	Infant Flow Driver	İnspiratuvar kol	Prong	Hayvan kaynaklı	<2 µm
Finer ve ark (2010) (79)	28-32 hf 1500 g (1000-2300)	Titreşimli membran	NIV (birkaç çeşit)	Y parça	Prong	Sentetik surfaktan KL4	Belirtilmemiş
Sood ve ark (2019) (82)	24-36 hf 790-2250 g	Jet	NCPAP/NIPPV	İnspiratuvar kol	Belirtilmemiş	Beractant	Belirtilmemiş
Minocchieri ve ark (2019) (78)	29-33 hf 1560 g (mean)	Titreşimli membran	Bubble CPAP	Y parça	Yüz maskesi	Poractant alfa	2.6 µm
Cummings ve ark (2020) (70)	23-41 hf 1960 g (590-4800)	Jet	NIV (birkaç çeşit)	Ağız içi	Emziğe adapte kateter	Calfactant	Belirtilmemiş

CPAP: sürekli pozitif hava yolu basıncı, **NIV:** Noninvasive ventilation, **NCPAP/NIPPV:** Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı/ Nasal intermittent positive pressure ventilation

Aerosolize surfaktan akciğer distal hava yoluna ulaşabilme başarısının birçok faktöre bağlı olduğu bilinmektedir. Kullanılan surfaktan tipi, aerosolizasyon veya nebulizasyon yöntemini, arayüz, RDS yönetiminde kullanılan diğer stratejiler (non-invaziv ventilasyon modaliteleri), uygulama zamanı (saati) ve RDS şiddeti bu faktörlerin başlıca olanlarıdır (53).

Minocchieri ve ark'larının (54) 2019 yılında yayınladıkları tek merkezli çalışmasında, 29-34 hafta arası 64 bebek araştırılmış. CPAP ile izlenen ve 0.22-0.30 FiO₂ ihtiyacı olan yaşamın ilk 4 saatindeki hafif-orta RDS'li bebekler nebulize poractant alfa 200 mg/kg alanlar ve sadece CPAP devam edilenler olarak randomize edilmiş. Aerosolize surfaktan alan grupta ilk 72 saatte daha az hasta entübe edildiği belirtilmiştir. Aerosolize surfaktan uygulaması ile ilgili en geniş serili ve güncel araştırma Cummings ve ark'larının (57) modifiye Solarys Jet Nebulizer (Atomize edici) kullandıkları çok merkezli (Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 22 merkez) çalışması yaşamın 1-12 saati arasında surfaktan almayan ancak RDS nedeni ile noninvaziv ventilasyon alan 23 hafta ve

üzindeki 457 bebek randomize edilerek aerosolize surfaktan ve rutin bakım olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubuna emziğe adapte bir arayüz kullanılarak atomize edilen calfactant 6 ml/kg uygulanmıştır. Yaşamın ilk 4 günü içinde entübasyon ve sıvı surfaktan ihtiyacı karşılaştırıldığında aerosolize surfaktan grubunda belirgin düşük bulunmuştur (57). Ancak en çok fayda gören sub-grubun 27-36 hafta arasında doğanlar ve hafif-orta RDS vakaları (FiO₂ <%40) olduğu dikkati çekmiştir. Ayrıca, emziğe adapte sistem ile aerosolize surfaktan uygulaması umut vaat eden sonuçlar gösterse de emme refleksi sırasında aerosolize partiküllerin akciğer yerine mideye de yönlenebileceği dikkate alınmalıdır.

Nebulize surfaktan uzun süredir araştırılmasına karşın etkin, kolay ve makul süre içinde uygulanabilen ve uygun maliyetli bir cihaz oluşturulmasındaki zorluklar halen devam etmektedir. Klinikte rutin kullanıma girmesi için henüz veriler yeterli olmasa da son çalışmaların sonuçlarının cesaret verici olması gelecek için umut vericidir.

SONUÇ

Bu derlemede ele alınan surfaktan verme yöntemlerinin faydalı yönleri ve kısıtlılıkları ayrıntılı olarak tartışıldı. Bu yöntemlerin öne çıkan özellikleri sınırlılıkları Tablo 4’de özetlenmiştir. Günümüzde laringoskopi, entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyondan kaçınmanın birçok prematüre morbiditesi ve hatta mortalitesi üzerine olumlu etkileri olacağı bilinmektedir. Ancak non-invaziv yaklaşım sadece solunum ve surfaktan verme yönetiminde değil, prematüre bebeğin tüm bakım aşamalarında olmalıdır.

Tablo 4: Daha az invaziv surfaktan verme yöntemleri

Metot	Hedef popülasyon	Artılar	Eksiler	FDA durumu	Uygulayıcı becerisi
İKSU	ADDA	PPV yok Kolay ve güvenli CPAP altında uygulanabilir MV ihtiyacını azaltıyor Ağır IVH ve BPD insidansını azaltıyor Uzun dönem sonuçlar var	Beceri gerekiyor Laringoskopi ihtiyaçları ± Magill forseps Sürfaktan reflüsü Büyük prematürelere surfaktan ihtiyacı	Yok	Gerektiriyor
SHC	ÇDDA-Term	Kolay ve hızlı PEEP ile surfaktan dağılımı Laringoskopiye gerek yok Minimum beceri gerektirir	<1250 g bebeklerde uygulama zor BPD’yi azaltmada şu anda bilinen bir fayda yok	Yok	Minimal beceri
Faregeal Uygulama	ÇDDA-Term	Kolay Doğum sırasında Laringoskopiye gerek yok	Yutulan ve solunan surfaktan miktarı belirsiz Profilaktik kullanım artık önerilmiyor	Yok	Minimal beceri
Aerosolize	ÇDDA-Term	Kolay ve beceri gerektirmez Daha homojen dağılım Non-invaziv ventilasyon devam ediyor Hasta konforu Laringoskopiye gerek yok Entübasyon ihtiyacında azalma	Çalışmalarda hafif RDS’li vakalar ağırlıkta Uygulama süresi uzun 23-27 haftada doğan bebekler için yeterli veri yok	FDA incelemesi aerosol cihazı için devam ediyor	Gerektirmiyor

FDA: Food and Drug Administration, **İKSU:** İnce kateter ile surfaktan uygulama, **ADDA:** Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g), **PPV:** Pozitif basınçlı ventilasyon, **CPAP:** sürekli pozitif hava yolu basıncı, **MV:** Mekanik ventilasyon, **IVH:** İntraventriküler hemoraji, **BPD:** Bronkopulmoner displazi **SHC:** Supraglottik hava yolu cihazı, **ÇDDA:** Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g), **PEEP:** Positive end-expiratory pressure, **RDS:** respiratuvar distres sendromu

Çatışma Beyanı: Yazarın beyan edeceği herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazar makaleye kendisinin katkı sağlamış olduğunu beyan eder. Anafikir-planlama: SA; analiz-yorum: SA; veri sağlama: SA; yazım: SA; gözden geçirme ve düzeltme: SA; onaylama: SA.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):508-13.
2. Gregory G, Kitterman J, Phibbs R, Tooley W, Hamilton W. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med.* 1971;284:1333-40.
3. Blencowe H, Vos T, Lee AC, Philips R, Lozano R, Alvarado MR et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global levels for 2010: introduction, methods overview, and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatr Res.* 2013;74:4-16.
4. Panza R, Laforgia N, Bellos I, Pandita A. Systematic review found that using thin catheters to deliver surfactant to preterm neonates was associated with reduced bronchopulmonary dysplasia and mechanical ventilation. *Acta Paediatr.* 2020;109(11):2219-25.
5. Sakonidou, S. & Dhaliwal, J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines-2013 update). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100:257-9.
6. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundström K et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1051-5.
7. 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.
8. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooley J, Feldman B, Noguchi A et al: Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1991;88:19-28.
9. Halliday H, Speer CP. Strategies for surfactant therapy in established neonatal respiratory syndrome. in Robertson B, Taeusch HW (eds). *Surfactant Therapy for Lung Disease.* New York, Marcel Dekker, 1995;443-54.
10. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2:CD000510.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-29.
12. Carlo WA. Gentle ventilation: the new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. *Early Hum Dev.* 2012;88(Suppl 2):S81-3.
13. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015;104:241-6.
14. Härtel C, Glaser K, Speer CP. The Miracles of Surfactant: Less Invasive Surfactant Administration, Nebulization, and Carrier of Topical Drugs. *Neonatology.* 2021;118(2):225-34.
15. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9803):1627-34.
16. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723-30.
17. Guthrie SO, Fort P, Roberts KD. Surfactant Administration Through Laryngeal or Supraglottic Airways. *Neoreviews.* 2021;22(10):673-88.
18. Gaertner VD, Thomann J, Bassler D, Rügger CM. Surfactant Nebulization to Prevent Intubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021052504.
19. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study *Ugeskr Laeger.* 1992;27:154(31):2136-9.
20. 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 ≤ 27 weeks). *Paediatr Anaesth.* 2007;17:364-9.
21. Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;131(2):e502-9.
22. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin OF, Carlin JB et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:122-6.
23. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10;5(5):CD011672.
24. De Luca D, Shankar-Aguilera S, Centorrino R, Fortas F, Yousef N, Carnielli VP. Less invasive surfactant administration: a word of caution. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(4):331-40.
25. Jourdain G, De Tersant M, Dell'Orto V, Conti G, De Luca D. Continuous positive airway pressure delivery during

- less invasive surfactant administration: a physiologic study. *J Perinatol.* 2018;38:271-77.
26. Devi U, Pandita A. Surfactant delivery via thin catheters: Methods, limitations, and outcomes. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(10):3126-41.
27. Mehler K, Broer A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Jahn P et al. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: developmental outcome after LISA. *Acta Paediatr.* 2021;110:818-25.
28. Teig N, Weikämper A, Rothermel J, Bigge N, Lilienthal E, Rossler L et al. Observational Study on less invasive surfactant administration (LISA) in preterm infants <29 weeks—short and long-term outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015;219:266-73. 29. Márquez Isidro E, Sánchez Luna M, Ramos-Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;34:1-6.
30. 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 ≤27 weeks. *Acta Paediatr.* 2011;100:352-9.
31. Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, Julien AS, Massé E, Ali N et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: a multicenter randomized control trial. *Paediatr Child Health.* 2017;22:120-4.
32. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, De, Paoli AG. Impact of minimally invasive surfactant therapy in preterm infants at 29-32 weeks gestation. *Neonatology.* 2018;113:7-14.
33. Seo MY, Shim GH, Chey MJ. Clinical Outcomes of Minimally Invasive Surfactant Therapy via Tracheal Catheterization in Neonates with a Gestational Age of 30 Weeks or More Diagnosed with Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Medicine.* 2018;25:109-17.
34. Devi U, Roberts KD, Pandita A. A systematic review of surfactant delivery via laryngeal mask airway, pharyngeal instillation, and aerosolization: Methods, limitations, and outcomes. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):9-19.
35. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-68.
36. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107-25.
37. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115(4):432-50.
38. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatr Ars.* 2018;53(suppl1):45-54.
39. Öncel MY, Erdeve Ö. A national survey on use of less invasive surfactant administration in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2020;62(5):787-94.
40. Al Ali RA, Gautam B, Miller MR, Coulson S, Yuen D. Laryngeal mask airway for surfactant administration versus standard treatment methods in preterm neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2022;39(13):1433-40.
41. Pinheiro JMB, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol.* 2016;36:196-201.
42. Gallup JA, Pinheiro JM, Ndakor SM, Pezzano C. Randomized trial of surfactant therapy via laryngeal mask airway vs. brief tracheal intubation. *Pediatrics.* 2021;147:755-6.
43. Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol.* 2013;30:201-6.
44. 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. 45. Barbosa RF, Simões E, Silva AC, Silva YP. A randomized controlled trial of the laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates. *J Pediatr.* 2017;93:343-50.
46. Roberts KD, Brown R, Lampland AL, Leone TA, Rudser KD, Finer NN et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2018;193(40-46):40-6.
47. Amini E, Sheikh M, Shariat M, Dalili H, Azadi N, Nourollahi S. Surfactant administration in preterm neonates using laryngeal mask airway: a randomized clinical trial. *Acta Med Iranica.* 2019:348-354.
48. Erdeve Ö, Okulu E, Roberts KD, Guthrie SO, Fort P, Kanmaz Kutman HG et al. Alternative methods of surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: State of the art. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(6):553-62.
49. Vannozzi I, Ciantelli M, Moscuzza F, Scaramuzza RT, Panizza D, Sigali E et al. Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2375-7.
50. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of

surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol.* 2004;24:360-5.

51. Ten Centre Study Group. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:991-6.

52. Lamberska T, Settelmayerova E, Smisek J, Luskova M, Maloskova G, Plavka R et al. Oropharyngeal surfactant can improve initial stabilisation and reduce rescue intubation in infants born below 25 weeks of gestation. *Acta Paediatr.* 2018;107(1):73-8.

53. Bianco F, Salomone F, Milesi I, Murgia X, Bonelli S, Pasini E et al. Aerosol drug delivery to spontaneously-breathing preterm neonates: lessons learned. *Respir Res.* 2021;22(1):71.

54. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ. CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:313-9.

55. 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.

56. 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.

57. Cummings JJ, Gerday E, Minton S, Katheria A, Albert G, Flores-Torres J et al. Aerosolized calfactant for newborns with respiratory distress: a randomized trial. *Pediatrics.* 2020;146:146.

58. Sood BG, Cortez J, Kolli M, Sharma A, Delaney-Black V, Chen X. Aerosolized surfactant in neonatal respiratory distress syndrome: phase I study. *Early Hum Dev.* 2019;134:19-25.

59. Nord A, Bianco F, Salomone F, Ricci F, Schlun M, Linner R et al. Nebulization of high-dose poractant alfa in newborn piglets on nasal continuous positive airway pressure yields therapeutic lung doses of phospholipids. *Am J Perinatol.* 2022;39(9):1001-7.

60. Silahli M, Tekin M. The Comparison of LISA and INSURE techniques in term of neonatal morbidities and mortality among premature infants. *Acta Biomed.* 2020;91(4):e2020189.