

Yenidoğanda Surfaktan Uygulaması: Güncel Derleme

Erdal Peker*, Ercan Kırımı*, Murat Köstü*, Oğuz Tuncer*, M. Nuri Acar**

Özet

Respiratuvar distres sendromu (RDS) preterm yenidoğanlarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Otuziki haftadan daha düşük doğan prematürelerin yaklaşık %40-50'sini etkileyen bu durumun temel nedeni surfaktan eksikliğidir.

Surfaktan tedavisi RDS'de hayat kurtarıcıdır. Sentetik ve doğal formları bulunan surfaktanın RDS dışında mekonyum aspirasyon sendromu gibi başka hastalıklarda da kullanımı vardır. Eksojen surfaktanların 1990'lı yılların başında lisans alması ve RDS tedavisinde kullanılmaya başlanması ayrıca antenatal steroidlerin de yaygın olarak kullanılmasıyla RDS ve komplikasyonu olan şiddetli BPD (Bronkopulmoner Displazi) nispeten azalmıştır.

Bu yazıda, surfaktanın temel yapısı, farmakolojik özellikleri, ülkemizdeki ticari şekilleri, endikasyonları, RDS'de kullanımı son literatürler eşliğinde tartışılacaktır

Anahtar kelimeler: Surfaktan, respiratuvar distres sendromu, preterm

Yenidoğan bebeklere ve özellikle respiratuvar distres sendromlu (RDS) prematürelere dışarıdan endotrakeal yolla surfaktan uygulaması, günümüzde yenidoğan tedavisinin önemli bir parçası olmuştur. Ülkemizde de 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) tedavisinde surfaktan uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde ise yalnızca bu iki endikasyonda değil diğer birçok yenidoğan probleminde de surfaktan uygulanmaktadır.

Surfaktanla ilgili ilk düşünceler, 1959 yılında Avery ve Mead'ın RDS'li prematürelerin akciğerlerinde yüzey aktif maddelerin eksik olduğunu bildirmeleriyle başladı (1). Bu RDS'li bebeklere dışarıdan uygulanan alveolar yüzey gerilimini azaltan maddelerin denenmesine yol açtı. Surfaktan ve özellikle hayvan kaynaklı doğal surfaktanlar bu dönemde keşfedildi. Doğal surfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve ark. tarafından uygulandı (2). İsveç'li iki araştırmacı da Cursted ve Robertson 1970'li yılların sonunda doğal surfaktan elde ettiler ve 1983 yılında 10 RDS'li bebeğe uyguladıklarında olumlu sonuç aldılar (3).

Surfaktanın Yapısı ve Sentezi

Surfaktan solunum yollarındaki yüzey gerilimi düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Akciğer gelişiminde ve solunum işlevinin sağlanmasında ana rol oynayan yapıların başında gelir. Surfaktan sayesinde alveol yüzeyinde hava-sıvı teması en uygun biçimde sağlanır.

Surfaktan Nerede Sentezlenir?

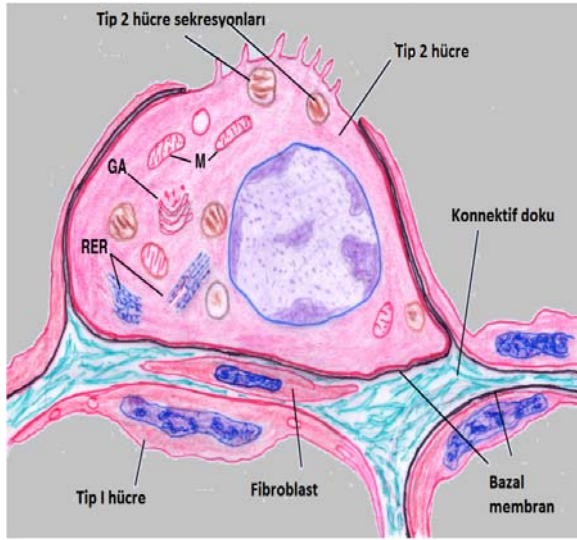
İnsanda alveol yüzeyini döşeyen başlıca iki tip hücre bulunmaktadır; Tip1 pnömositler ve Tip 2 pnömositler (Şekil 1,2). Tip 1 hücreler ince yapıda olup alveol yüzeyinin yaklaşık %96'sını kaplarlar ve başlıca işlevleri gaz alışverişidir. İntrauterin dönemde kan-gaz bariyerinin 19-20. haftalarda meydana geldiği bildirilmektedir (1-4). Fakat etkili gaz alışverişi ancak 24. haftada gelişir.

Alveol yüzeyindeki diğer hücreler Tip 2 hücrelerdir ve bu hücreler özellikle surfaktan gibi fonksiyonel maddeler üretirler ve yüzeye salgırlar, bu sayede sıvı-gaz tabakası meydana getirilir. Tip 2 hücreler surfaktan yapan yuvarlak yağ hücreleridir. Bunlar ozmofilik lameller içerirler ki bunlar 20-24. gestasyonel haftalar arasında histolojik olarak tespit edilebilmektedir. Bunlar intraselüler surfaktan depolarıdır (1-5). Miktarları gestasyonel yaşa bağlı olarak artmaktadır (Şekil 1,2).

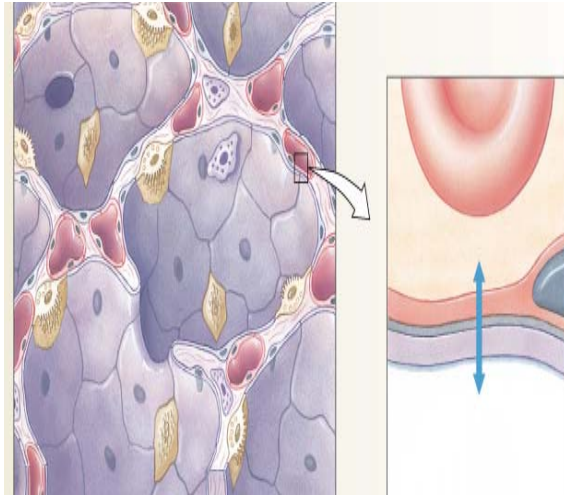
*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Van

**Van Doğumevi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Van
Yazışma Adresi: Dr. Erdal Peker

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Van



Şekil 1. Alveol yüzeyindeki hücre çeşitleri (<http://www.curoservice.com/> den alıntıdır).



Şekil 2. Alveol yüzeyinde gaz alışverişini Tip1 hücreleri sağlar, aradaki sıvı-gaz tabakasını ise Tip2 hücrelerinin sekresyonları yani surfaktan sağlar (<http://www.curoservice.com/> den alıntıdır).

Surfaktanın Yapısı

Surfaktanın %80-90'ı lipit, %10-12'si protein ve %2'si karbonhidrattan oluşmaktadır. Ana maddeleri dipalmitilfosfolipid kolin (lesitin), SP A, B, C ve kolesteroldür. Gestasyonel yaş ilerledikçe Tip 2 alveol hücreleri tarafından bu maddeler giderek artan miktarda yapılır ve depolanır. Bu aktif maddeler ekspirasyon sonunda küçük hava yollarının ve alveollerin yüzey dirençlerini azaltarak kollabe olmalarını engeller. Surfaktan 35-36. gestasyonel haftada yeterli düzeye ulaşır (5-12).

Surfaktanın yapısının yaklaşık yarısını dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) oluşturur ve yüzey geriliminin azaltılmasından sorumlu başlıca bileşik olarak rol oynar. Surfaktanın yaklaşık %7'sini oluşturan fosfatidil gliserol ise, surfaktanın alveoller boyunca yayılmasını ve dağılmasını sağlar (7-9).

Surfaktanın en temel iki işlevi;

- Alveolar yüzey gerilimini azaltır ve en uygun gaz alışverişi için dengede tutar
- Alveollerin kollabe olmasını engeller

Surfaktan yüzey gerilimini azaltmayı yapısındaki fosfolipidlerin özellikleri sayesinde başarır. Şekil 3'de de görüldüğü gibi surfaktanı oluşturan fosfolipidlerin (DPPC) polar başlıkları sayesinde suda çözünür ve çözünmeyen uçlar ve negatif uçlar alveol yüzeyini dengede tutabilmekte ve gaz alışverişini sağlamaktadır.

Surfaktanın yapısında %8 oranında serum proteinleri olduğu gibi %2 oranında da fonksiyonel apoproteinler yer almaktadır. Bunlardan SP-A ve SP-D insan surfaktanında yer aldığı halde doğal surfaktan preparatlarında bulunmamaktadırlar (7-12). Surfaktanın yapısındaki başlıca proteinler ve fonksiyonları Tablo 1'de gösterildi.

Surfaktanın Yıkımı ve Tekrar Sentezi

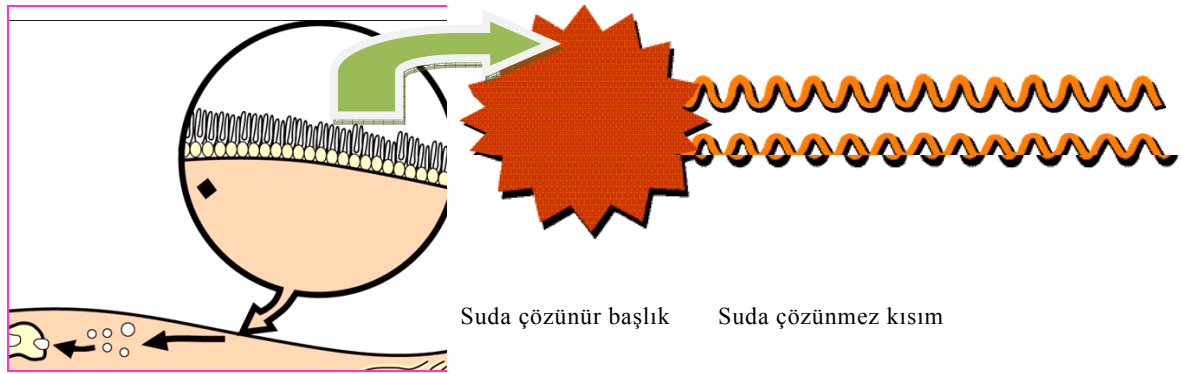
Surfaktan alveol yüzeyinde parçalandıktan sonra fosfolipidler reuptake uğrayarak tekrar surfaktan yapılır. Bunda SP A'nın önemi mevcuttur. Dolayısıyla ekzojen fosfolipidleri (sentetik surfaktan gibi) surfaktan sentezini bu şekilde stimüle ederler (Şekil 4).

Surfaktan Eksikliği

Surfaktan eksikliğinin doğal sonucu RDS'dir. RDS çoğunlukla prematüre bebeklerde yaşamın ilk 6 saati içinde belirgin solunum sıkıntısı, retraksiyon ve hipoksemi ile giden, göğüs radyografisinde buzlu cam manzarası biçiminde izlenen, surfaktan eksikliğine bağlı hastalık olarak tanımlanır (1-18).

Surfaktan eksikliğine başlıca aşağıdaki yenidoğan gruplarında rastlanır:

- 1) Prematüre bebekler: Zamanından önce doğan prematüre bebeklerde surfaktan gestasyonel yaşla ters orantılı olarak azdır. Yani bebek ne kadar erken doğarsa RDS ihtimali o kadar yüksektir (7,8).



Şekil 3. Dipalmitilfosfatidilkolinin yapısı ve işlevi. Alveol yüzeyinde hava-sıvı bariyerinin oluşmasını sağlar (<http://www.curoservice.com/> den alıntıdır).

2) Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS): MAS'da gerek mekonyumun kendisine bağlı olarak ve gerekse hipoksik süreçten dolayı surfaktanın sentezi azalır ve yıkımı artar. MAS da surfaktan daha çok tedavide alveolar lavaj şeklinde uygulanarak önerilmektedir (13, 14).

3) Hipoksik bebekler: Hipoksik de surfaktanın yapımında azalma ve yıkımında artma izlenmektedir.

Tablo 1. Sürfaktan yapısında yer alan fonksiyonel başlıca proteinler ve fonksiyonları.

	Çözünürlük	Durum	Fonksiyon
Apoprotein A (SP-A)	Hidrofilik	Doğal surfaktan preaparatlarında bulunmaz	Tubular miyelin oluşumu, surfaktanın tekrar sentezi, konak savunma mekanizmasında rol, makrofaj fagositozunu artırır
Apoprotein B (SP-B)	Hidrofobik	Doğal surfaktan preparatlarında bulunur	Surfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüzeye penetrasyonunu sağlar, lipid tabakasının düzgünlüğünü sağlar
Apoprotein C (SP-C)	Hidrofobik	Doğal surfaktan preaparatlarında bulunur	Fosfolipidlerin yüzeye yapışmasını ve yayılmasını sağlar
Apoprotein D (SP-D)	Hidrofilik	Doğal surfaktan preaparatlarında bulunmaz	mikroorganizamlara yapışarak konak defans mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir

Tablo 2. Türkiye'deki surfaktanların özellikleri.

	Curosurf 1,5 mL, 3 mL	Survanta 8 mL
Fosfolipidler	%99	%84
Trigliseridler/FFA	yok	%6
Apoprotein B	%0.2-0.3	%0.1
Apoprotein C	var	var
İlaveler	yok	DPPC tripalmitin palmitik asit
Doz	1,25 mL/kg	4 mL/kg

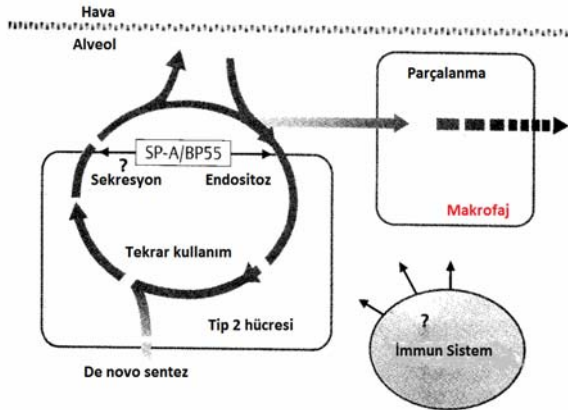
- 4) Hipoksinin belirgin olduğu asfiktik bebeklerde ve diğer hipoksik olaylarda RDS gelişebilmektedir (12-19).
- 5) Diğer: Pulmoner kanama, sepsis ve pnömoni, bronşiyolit vakalarında da surfaktan tedavisinin yararları bildirilmektedir (16-20).

Surfaktan Tedavisi

Profilaktik veya tedavi edici mi? Erken mi, geç mi?

Çok merkezli bir çalışmada Kendig ve ark. doğar doğmaz hemen surfaktan uygulamanın, doğumdan sonra bebek stabilize edildikten ve en az 10 dk geçtikten sonra uygulanan surfaktan tedavisiyle fark olmadığını bildirdiler (5). Profilaksi grubunda pnömotoraks hafif azdı. Yazarlar profilaktik tedavide bebeğin stabilize olmadan müdahaleye uğramasının beraberinde bir takım riskler de doğuracağını fakat bebeğin stabil hale getirilir getirilmez erken surfaktan yapılmasının morbidite ve mortaliteyi azalttığını bildirdiler (6-9).

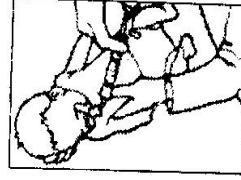
Profilaktik uygulama özellikle 28 haftalıktan küçük bebekler için düşünülmelidir. Çünkü bu yaş grubunda RDS olasılığı çok yüksek olduğundan profilaktik uygulamanın gereksiz tedavi gecikmelerini önleyebileceği düşünülmektedir (5-12).



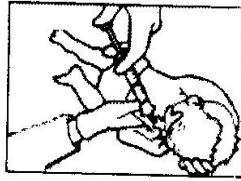
Şekil 4. Surfaktanın yıkımı ve tekrar sentezi.

Solunum yetmezliği açısından yüksek risk taşıyan bebeklerde yapılan açık bir çalışmada (OSIRIS) yaşamın 2. saatinden önce surfaktan uygulamasının daha sonra surfaktan uygulananlara göre %11 oranında mortalite ve BPD'yi azalttığı gösterilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalar açıkça göstermektedir ki RDS'de

erken surfaktan uygulaması morbidite ve mortaliteyi olumlu etkilemektedir (4-19).



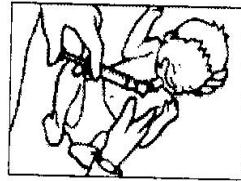
1. Bebeğin başı ve vücudu aşağı doğru tutulmuş, baş sağa dönmüş.



2. Baş ve vücut aşağı doğru tutulmuş, baş sola dönmüş.



3. Baş ve vücut yukarı doğru kaldırılmış, baş sağa dönmüş.



4. Baş ve vücut yukarı kaldırılmış, baş sola dönmüş.

Şekil 5. Survanta uygulaması

Doğal veya sentetik surfaktan mı daha iyi?

Gerçi Türkiye'de günümüzde yalnızca doğal surfaktan preparatları (Curosurf, Survanta) bulunmaktadır. Meta analiz çalışmaları da doğal surfaktanların daha iyi (8 çalışmanın meta-analizi) olduğunu göstermektedir. Pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem daha az, mortalite az, O₂ gereksinimi düşük ve prematüre retinopatisi (ROP) daha az olarak bildirilmiştir (5-11).

Kaç kez verilmeli? Verilme aralığı?

Surfaktan uygulanmasına rağmen bulguları devam eden, oksijen ihtiyacı olan ve hala ventilatörde izlenen bebeklere yaşamın ilk 72 saati içinde tekrarlanan dozlarda surfaktan verilmesi uygun bulunmuştur. Bulguları devam eden bebeklerde surfaktan tekrarının mortaliteyi ve bir miktar da pnömotoraksı azalttığı

gösterilmiştir. Birçok çalışmada 3 dozun yeterli olduğu, 4. dozun nadiren gerektiği bildirilmiştir (12-17, 20, 21).

İkinci dozun ne kadar süre sonra verileceği hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Doğal surfaktanlarla tedavide klinik duruma göre (solunum ve oksijen ihtiyacının azalmaması, entübasyon halinin devam etmesi) 4-6 saat sonra tekrar doz uygulanabilmektedir. Fakat bazı çalışmalarda bu süre 2 saate kadar indirilebileceği ve klinik faydanın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (19-21).

Nasıl verilmeli?

Surfaktan endotrakeal yolla tüp içerisinden uygulanmalıdır. Uygulama steril şartlarda yapılmalıdır. Surfaktan bir sonda yardımıyla endotrakeal tüp ucuna yani trakea alt kısmına veya karina üst bölümüne bırakılmalıdır. Özel üretilmiş trakeal sondalar da kullanılabilir (Trach-care MAC gibi). Uygulama öncesi sıvı haldeki flakonlar doğal yollarla (avuç içi) ısıtılmalıdır.(Şekil 5).

Bazı uygulayıcılar bolus önermektedirler. Fakat özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bolus, bir miktar surfaktanın tüp içine dolmasına

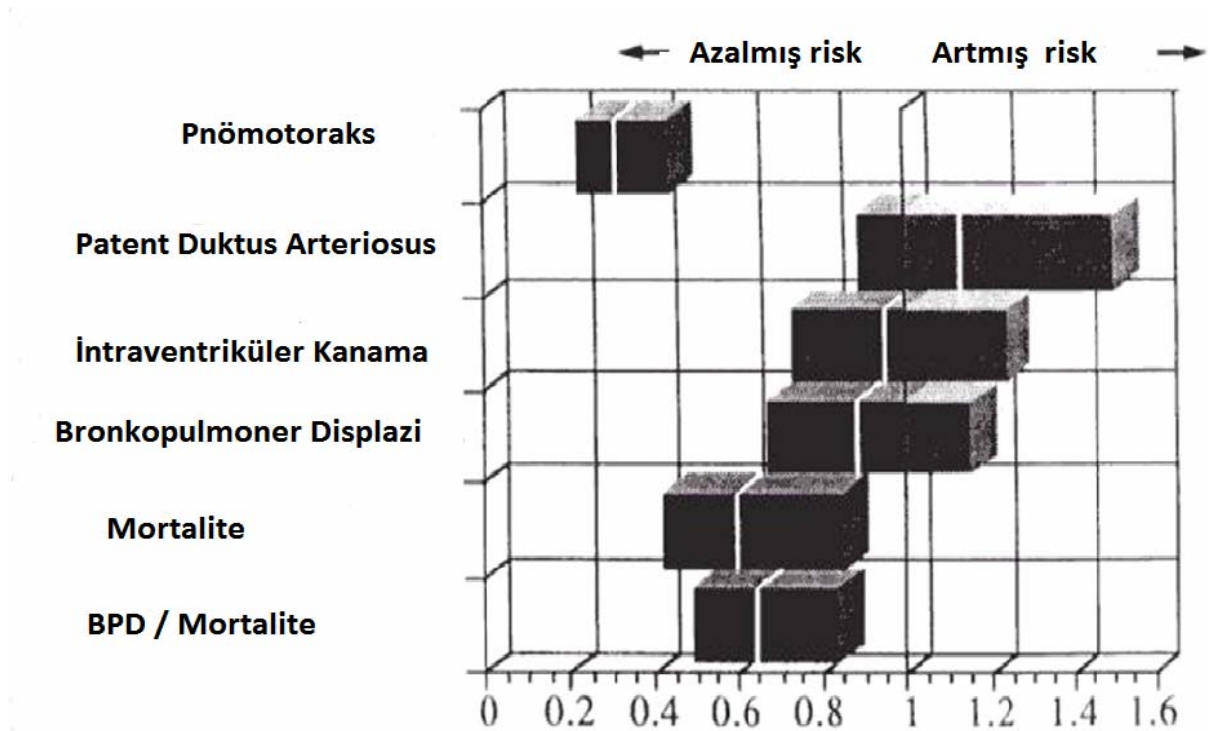
neden olmaktadır. Bolus ile satürasyon düşmesi daha fazla olabilir. Yavaş uygulamanın da en az bolus kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Uygulama sonrası flakonlarda artan surfaktanın firmalara göre atılması önerilse de en az 24 saat süreyle stabil olduklarından bu süre içerisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (20-22).

RDS li bebek sevk edilmeden önce surfaktan uygulanmalı mı?

Retrospektif çalışmalarda uygulamanın güvenilir olduğu gösterilmiştir. Sevk sırasında daha az oksijen ihtiyacı olduğu ve daha az ventilatör günleri ile iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Prospektif bir çalışmada ise sevk öncesi surfaktan uygulamasının pnömotoraks riskini de belirgin azalttığı bildirilmiştir (22).

Endikasyon?

Surfaktan uygulama konusunda en önemli olan hastanın klinik özellikleridir. Bebeğin gestasyon yaşı, kilosu ve kaç saatlik olduğu ve solunum parametreleri oldukça yardımcıdır. Bunun yanında göğüs radyografisi RDS, MAS veya diğer hastalıkları saptamaya yarar. Kan gazı ile



Şekil 6. Sürfaktan tedavisiyle ilgili meta analiz sonuçları

PaO₂'nin 50'nin altında olması ciddi bir endikasyondur (1-14). Tüm bunların yanında alveolo-arterial oksijen basınç farklarını ölçen

çeşitli formüller de kullanılarak bebeğin oksijen gereksiniminin ne kadar olduğu hesaplanabilir.

Sık kullanılan alveolo-arterial oksijen basınç farkı formülü aşağıdaki gibidir:

PO₂

7xFiO₂ – PCO₂

Bu formüle göre 0.22 değeri altı ciddi havalanma bozukluğunu yani RDS'yi gösterir ve surfaktan uygulanmalıdır. Tam tersine 0.32 değerinin üstünde ise akciğerlerin gaz işlevinin iyi olduğu anlaşılır. Aradaki değerlerde ise surfaktan veya CPAP gibi diğer solunum yardımları değerlendirilmelidir.

Türkiye’de Surfaktan Preparatları

Curosurf (Poractant alfa)

Tüm dünyada yaygın kullanılan ve Türkiye’de de bulunan domuz kaynaklı doğal surfaktan preparatıdır. Curosurf 1,25 mL/kg (1 mL = 80 mg fosfolipid) (100 mg/kg fosfolipide denk gelir). Curosurf’ün çözünürlüğü ve dağılılabilirliği iyi olduğundan bebek tek pozisyonda düz yatar şekilde verilmesinin yeterli olacağı bildirilmektedir. Curosurf ile yapılan çalışmalarda 200 mg/kg fosfolipid dozunun (2,5 mL/kg) daha etkili ve tedavi edici olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden 100 mg/kg dozunun daha çok profilaktik uygulamada, 200 mg/kg dozunun ise tedavi edici uygulamalarda kullanılması istenmektedir (18, 20).

Survanta (Beractant alfa)

Tüm dünyada yaygın kullanılan ve ülkemizde de bulunan sığır kaynaklı surfaktan preparatıdır. Dozaj: Survanta 4 mL/kg (1 mL=25 mg fosfolipid) (100mg/kg fosfolipide denk gelir).

Uygulama: Dörde bölünmüş dozda ve dört değişik pozisyonda. Son zamanlarda sağ ve sol olmak üzere iki pozisyon da önerilmektedir.

Türkiye’de kullanılan surfaktan ürünleri arasında az çok farklar bulunmaktadır. Curosurf’de daha çok fosfolipid ve apoprotein B bulunmaktadır. Bu özellik çözünürlük ve dağılılabilirliğini arttırmıştır. Survanta’da flakonda bazı ilaveler de bulunmaktadır. Curosurf daha küçük hacimlerde uygulandığından 1,5 ve 3 mL lik flakonlar halinde, Survanta ise 8 mL’lik flakonlar halinde sunulmuştur (22)(Tablo 2).

Surfaktan Tedavisinde Yan Etkiler

- 1) Pozisyon verme esnasında intraventriküler kanama (İVK): Özellikle trandelenburg pozisyonu suçlanmıştır. Son yıllarda nötr pozisyonda surfaktan uygulaması arttı.
- 2) Geçici bradikardi ve satürasyon azalması: Özellikle surfaktanın

miktarına bağlı olarak yüksek volümlü uygulamalarda geçici olarak rastlanabilmektedir.

- 3) Pulmoner kanama: Surfaktanın kendisi pulmoner kanamada tedavi amaçlı kullanılabildiği gibi yan etki olarak da rastlanabilir.
- 4) Barotravma: Akciğerlerde kompliyansın ani azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.
- 5) Hipotansiyon: Yine alveollerde ani genişlemeye bağlı pulmoner vazodilatasyon ve buna bağlı hipotansiyon gelişebilir (18-22).

Surfaktan Tedavi Sonuçları

Surfaktan tedavisinin uygulanmaya başlanmasıyla özellikle prematüre mortalitesi belirgin azalmıştır. BPD ve İVK gelişmesinde de bir miktar azalma saptandığı gösterildi. Surfaktan uygulamasından sonra patent ductus arteriosus (PDA) sıklığında bir miktar artış gösterilmiştir. Bu yüzden 1000 gr altı bebeklerde profilaktik indometazin kullanımı gündeme gelmiştir (18-22). Surfaktan tedavisiyle ilgili meta analiz sonuçları Şekil 7’de gösterilmiştir.

Surfactant therapy in newborn infants: an update review

Abstract

Respiratory distress syndrome (RDS) is a major cause of morbidity and mortality in preterm neonates. Pulmonary surfactant deficiency is the primary cause of RDS. It affects 40-50% of the neonates born before 32 weeks of gestation and results in high morbidity and mortality.

Surfactant-replacement therapy is a life-saving treatment for preterm infants with RDS. There are two forms that include synthetic surfactants and animal derived surfactant extracts. Two disorders, meconium aspiration syndrome and bronchopulmonary dysplasia (BPD), might also be amenable to surfactant-replacement therapy. After the licensing of exogenous surfactant to treat RDS in the early 1990s, and more widespread use of prenatal corticosteroids in the mid-1990s, severe BPD became an unusual event.

This paper discusses the structure of surfactant, its pharmacological characteristics, pharmaceuticals in our country, the use of surfactant-replacement therapy in RDS, with a review of the literature.

Key words: Respiratory distress syndrome, surfactant, premature

Kaynaklar

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959; 97:517-23.
2. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 12:55-59.
3. Robertson B, Curstedt T, Tubman R, Strayer D, Berggren P, Kok J, et al. A 2-year follow up of babies enrolled in a European multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group. *Eur J Pediatr* 1992; 151:372-376.
4. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant – the judgment of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340:1363-1369.
5. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM, Notter RH, Guillet R, et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1998; 101:1006-1012.
6. Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1): CD001079.
7. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*. 2008; 28 Suppl 1:s47-s56.
8. Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate* 2006; 89:323-329.
9. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003063.
10. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Economic outcome for intensive care of infants of birthweight 500-999 g born in Victoria in the post surfactant era. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:202-208.
11. Phibbs CS, Phibbs RH, Wakeley A, Schlueter MA, Sniderman S, Tooley WH. Cost effects of surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:953-962.
12. Pfister RH, Soll RF. New synthetic surfactants: the next generation? *Biol Neonate* 2005; 87:338-344.
13. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2001; 138:113-115.
14. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndromes. *Pediatrics* 1996; 97: 48-52.
15. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (Beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998; 132:40-47.
16. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000141.
17. Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN, Perlman M. Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics* 1995; 95: 851-854.
18. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics*. 1992; 89:13-20.
19. Dunn MS, Shennan AT, Possmayer F. Single-versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 86:564-571.
20. Corbet A, Gerdes J, Long W, Avila E, Puri A, Rosenberg A, et al. Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: effects on mortality rate. American Exosurf Neonatal Study Groups I and IIa. *J Pediatr*. 1995; 126:969-978.
21. Figueras-Aloy J, Quero J, Carbonell-Estrany X, Ginovart G, Pérez-Rodríguez J, Raspall F, et al. Early administration of the second dose of surfactant (beractant) in the treatment of severe hyaline membrane disease. *Acta Paediatr*. 2001; 90:296-301.
22. Costakos D, Allen D, Krauss A, Ruiz N, Fluhr K, Stouvenel A, et al. Surfactant therapy prior to the interhospital transport of preterm infants. *Am J Perinatol*. 1996; 13: 309-316.