

Yenidoğan bebeklerde respiratuvar distres sendromunun tedavisinde iki farklı doğal surfaktan preparatının klinik etkinliklerinin karşılaştırılması

S. Ümit Sarıcı¹, Murat Yurdakök², Nazire Naçar³, Ayşe Korkmaz⁴,
Şule Yiğit⁵, Gülsevin Tekinalp²

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü, ⁴Pediyatri Öğretim Görevlisi, ⁵Pediyatri Doçenti, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Pediyatri Uzmanı

SUMMARY: Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Naçar N, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Comparison of the clinical efficacies of two different natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 161-166.

We aimed in this study to share our experience about the use of two natural surfactant preparations marketed in Turkey and to compare the clinical efficacies of these preparations. Premature newborns born between May 1998 and April 2002 with the diagnosis of respiratory distress syndrome and treated with either of the two natural surfactant preparations (Survanta® or Alveofact®) were included, and their charts were reviewed retrospectively with regard to demographic, laboratory and prognostic data. Data of the 68 and 54 newborns in the Survanta® and Alveofact® groups, respectively, were compared. Total surfactant dose, treatment failure and duration of mechanical ventilation were significantly higher in the Alveofact® group. Mean airway pressure and fractionated oxygen concentrations recorded during ventilatory treatment after surfactant administration at 1st, 12th, 24th, 36th and 48th hours were significantly still higher in the Alveofact® group. When the two groups were compared with respect to short-term prognostic criteria, the incidences of hemodynamically significant patent ductus arteriosus requiring treatment and of chronic lung disease were significantly higher in the Alveofact® group. In the light of these data further prospective studies investigating Alveofact® with higher dosages should be conducted.

Key words: newborn, respiratory distress syndrome, surfactant treatment.

ÖZET: Bu çalışmada ülkemizde ticari pazarlaması yapılmış iki doğal surfaktan preparatının yenidoğan respiratuvar distres sendromunda (RDS) kullanımı ile ilgili verilerimizin ve deneyimlerimizin aktarılması ve bu preparatların klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Mayıs 1998 ile Nisan 2002 tarihleri arasında RDS tanısıyla izlenip iki farklı surfaktan preparatından herhangi biri ile (Survanta® veya Alveofact®) tedavi edilen prematüre yenidoğanların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek demografik, laboratuvar ve prognostik veriler kaydedildi. Çalışmada Survanta® grubunda 68, Alveofact® grubunda 54 prematüre bebeğin verileri karşılaştırıldı. Toplam surfaktan dozu, tedavi başarısızlığı ve toplam mekanik ventilasyon süresi Alveofact® grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu. Surfaktan uygulaması sonrası ventilasyon tedavisi süresince kaydedilen ortalama hava yolu basıncı (MAP) ve fraksiyone oksijen (FiO₂) değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında birinci, 12., 24., 36., ve 48. saat değerleri arasında Alveofact® grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Çalışma grupları kısa vadeli prognostik kriterler açısından karşılaştırıldığında hemodinamik olarak anlamlı ve tedavi gerektiren patent duktus arteriyozus ile kronik akciğer hastalığının Alveofact® grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptandı. Bu veriler ışığında Alveofact®'in daha yüksek doz ve sıklıklarda kullanılarak denendiği yeni protokolleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, respiratuvar distres sendromu, surfaktan tedavisi.

Hyalen membran hastalığı olarak da isimlendirilen yenidoğanın respiratuvar distres sendromu (RDS), akciğerlerde endojen surfaktanın eksikliğine bağlı olarak doğumda ortaya çıkan pulmoner matürasyon problemi¹. Surfaktan, alveol yüzeyinde hava ile temasın olduğu alanda yüzey gerilimini azaltır ve böylece alveollerin ekspirasyonda kollabe olmasını önler. RDS sıklığı gebelik haftası ile ters orantılıdır. RDS için diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, sezaryenle doğum, ikinci ikiz eşi olarak doğum, aile öyküsünün olması ve annede diyabetes mellitus varlığıdır². RDS tedavisinde mekanik ventilasyon ve oksijen desteği yanı sıra ekzojen surfaktan tedavisi de uygulanır. Surfaktan uygulaması ile oksijenizasyon ve gaz değişiminde düzelme sağlanır, kronik akciğer hastalığı ile pulmoner hava kaçağı gibi RDS'nin kendisi ve mekanik ventilasyonla ilgili komplikasyonlarda azalma sağlanır.

Surfaktanın ilk olarak Fujiwara ve arkadaşları³ tarafından kullanılmasından bu yana çeşitli doğal, yapay ve yarı-yapay surfaktan preparatları RDS tedavisinde yaygın olarak kullanılmış; neonatal mortalite ve morbiditede anlamlı azalma sağlanmıştır. Doğal insan akciğer surfaktanında %80-85 oranında fosfolipidler (büyük oranda dipalmitoilfosfatidilkolin), %10-12 oranında nötral lipidler ve %5-8 oranında surfaktan proteinleri (apoproteinler) bulunur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde ticari kullanımda olan surfaktan preparatları yapay ve doğal hayvan kökenli olanlardır. Yapay preparatlar, dipalmitoilfosfatidilkolin ve ansatüre fosfatidilkolin içeren "Artificial Lung Expanding Compound" (ALEC[®]) ve dipalmitoilfosfatidilkolin, hekzadekanol ve tiloksapol içeren "Colfosceril Palmitate" (Exosurf Neonatal[®])'dır. Yapay surfaktan preparatlarında apoprotein yoktur. Doğal hayvan kökenli surfaktan preparatları, fosfolipidleri ve surfaktan proteinlerinden B ve C'yi içerir. Bunlardan Surfactant TA (Surfacten[®]) ve Beractant (Survanta[®]), sığır akciğer dokusundan lipid ekstraksiyon yöntemiyle, Bovactant (Alveofact[®]) ve "Calf Lung Surfactant Extract" (CLSE; Infasurf[®]) sığır akciğer lavajından lipid ekstraksiyon yöntemiyle ve "Porcine-derived Lung Surfactant" (PLS; Curosurf[®]) domuz akciğer dokusu lipid ekstraksiyonundan kromatografi yöntemiyle elde edilir. Uluslararası literatürde doğal ve yapay surfaktan preparatlarını farklı yönleriyle karşılaştıran pek

çok çalışma⁴⁻¹⁵ bulunmasına rağmen ülkemizde bugüne kadar kullanım lisansı almış ve kullanılmış sadece iki surfaktan preparatının karşılaştırılmasıyla ilgili veri henüz yayınlanmamıştır.

Bu çalışmada ülkemizde ticari pazarlaması yapılmış iki doğal surfaktan preparatının yenidoğanlarda RDS tedavisinde kullanımı ile ilgili verilerimizin ve deneyimlerimizin aktarılması ve bu preparatların klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Mayıs 1998 ile Nisan 2002 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Ünitesinde RDS tanısıyla izlenip iki farklı surfaktan preparatından herhangi birisi ile (Survanta[®], Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus, OH, USA veya Alveofact[®], Boehringer Ingelheim GmbH, Germany) tedavi edilen prematüre yenidoğanların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi.

Konjenital malformasyonu veya anomalisi, şüpheli veya kesin enfeksiyonu, erken başlangıçlı sepsisi, pulmoner hipoplazisi veya diyafragma hernisi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Doğum odasında resüsitasyon gereken bebeklere resüsitasyon uygulandıktan ve tüm bebekler yenidoğan ünitesine nakledilip termal olarak stabilize edildikten sonra mekanik ventilasyon desteği, umbilikal (arter/ven) kateterizasyon, parenteral sıvı ve beslenme, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri (akciğer grafisi, kan gazları-pH, kan şekeri, hematokrit) açısından gerekli girişimler yapıldı.

Bebeklere RDS tanısı klinik belirtilere (takipne, siyanoz, inleme ve interkostal retraksiyonlar) ve radyolojik bulgulara (retikülogranüler görünüm, akciğer havalanması ve kompliansında yetersizlik ve hava bronkogramları) göre kondu¹⁶⁻¹⁸. RDS tanısı konan hastalarda fraksiyone oksijen (FiO₂) ihtiyacı 0.4 ve üzerinde ve arteriyol-alveolar oksijen basınç (a/A PO₂) oranı 0.2'nin altında ise surfaktan tedavisi endikasyonu kondu ve ülkemizdeki iki surfaktan preparatından birisi 100 mg fosfolipid/kg (Alveofact[®] için 2.4 ml/kg, Survanta[®] için 4 ml/kg) dozunda uygulandı. Uygulama bolus tarzında olup endotrakeal tüp uzunluğunda

kısaltılmış bir beslenme sondası ile endotrakeal yoldan, uygulama yöntem ve pozisyonları üretici firmaların önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Kan gazı kontrolleri 30 dakika, 2, 6, 12, 24, 36 ve 48 saat sonra ve klinik duruma göre gerek görüldüğünde yapıldı. Radyolojik olarak akciğer grafisi sürfaktan uygulamasından bir ve altı saat sonra değerlendirildi. Sürfaktan uygulamasından sonra hastalara mümkünse en az dört saat süreyle endotrakeal aspirasyon uygulanmadı.

Sürfaktan uygulamasından bir saat sonra parsiyel oksijen basıncında (PaO_2) en az %10 artış, FiO_2 'de ve ortalama hava yolu basıncında (MAP) en az %10 azalma olmaması veya sürfaktan sonrası akciğer grafisinde tedavi öncesi grafiye göre hiç düzelme olmaması "tedavi başarısızlığı" olarak değerlendirildi ve gerektiği takdirde ikinci veya daha sonraki doz(lar) diğer (ticari) sürfaktan preparatı ile uygulandı. İlk sürfaktan dozundan en az altı saat sonra PaO_2 'sini 50 mmHg üzerinde tutmak için gerekli FiO_2 0.3 ve üzerinde ise ve radyolojik olarak RDS'na ait bulgular devam ediyorsa¹⁹ tekrar (ikinci veya daha fazla) doz uygulaması yapıldı ve tekrar uygulamaların toplam sayısında bir kısıtlama yapılmadı.

Tedavi edilen tüm yenidoğanlara ait demografik (doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, çoğul doğum, doğum şekli, antenatal steroid uygulaması, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları, ilk sürfaktan dozu uygulama yaşı, toplam sürfaktan (doz) sayısı, sürfaktan tedavi başarısızlığı ve toplam mekanik ventilasyon süresi), laboratuvar (sürfaktan tedavisi öncesi pH, PaO_2 , parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), MAP, FiO_2 ve a/A PO_2 değerleri ve tedavinin ilk 48 saati süresinceki MAP ve FiO_2 değerleri) ve prognostik [pnömotoraks/pulmoner interstisyel amfizem, patent duktus arteriyozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), ilk 28 gün içinde şüpheli veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış sepsis (atağı), postnatal 28. günde oksijen ihtiyacının devam etmesiyle tanımlanan kronik akciğer hastalığı, evre III/IV intraventriküler kanama, evre III ve üzeri prematüre retinopatisi ve postnatal 28. günde sağkalım oranları] veriler kaydedildi.

İki sürfaktan grubuna ait verilerin istatistiksel analizinde nümerik değerli parametreler için bağımsız gruplar için t testi, nominal değerli parametreler için khi-kare ve Fisher testleri uygulandı.

Bulgular

Çalışmada Survanta® grubunda 68, Alveofact® grubunda 54 prematüre bebeğin verileri karşılaştırıldı. İki sürfaktan grubuna ait demografik ve laboratuvar özellikler karşılaştırıldığında çalışma öncesi özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı. Toplam sürfaktan dozu, tedavi başarısızlığı ve toplam mekanik ventilasyon süresi Alveofact® grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşturacak şekilde daha yüksek olarak bulundu (Tablo I).

Sürfaktan uygulaması sonrası ventilasyon tedavisi süresince kaydedilen MAP ve FiO_2 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında birinci, 12., 24., 36., ve 48. saat değerleri arasında Alveofact® grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (Şekil 1 ve 2).

Çalışma grupları kısa vadeli prognostik kriterler açısından karşılaştırıldığında hemodinamik olarak anlamlı ve tedavi gerektiren PDA ile kronik akciğer hastalığının Alveofact® grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldüğü, 28. gündeki mortalite dahil olmak üzere diğer kriterler açısından farklılık bulunmadığı saptandı (Tablo II).

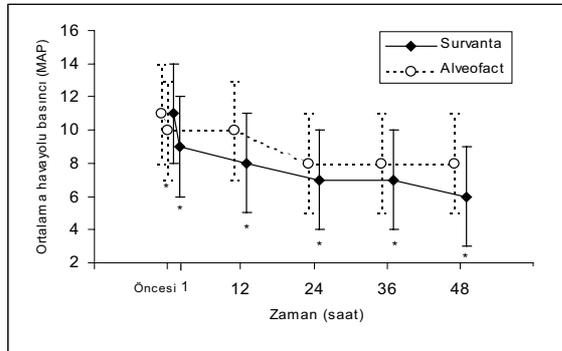
Tartışma

Sürfaktanın yenidoğan ünitelerinde RDS'yi tedavi etmek için yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra yapılan ilk çalışmalar öncelikle doğal ve yapay sürfaktan preparatlarını karşılaştırmaya yönelik olmuştur. Bu ilk çalışmaların çoğu, yapay "Colfosceril Palmitate" (Exosurf Neonatal®) ile doğal Beractant (Survanta®)'ı ve daha az sayıda çalışma da "Colfosceril Palmitate" (Exosurf Neonatal®) ile doğal "Calf Lung Surfactant Extract" (CLSE; Infasurf®)'ı etkinlik yönünden karşılaştırmıştır. Bu ilk çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği ve 1996'da yayınlanan iki metaanalizde doğal sürfaktanların, yapay sürfaktanlar ile hem profilaktik hem de tedavi amaçlı kullanım açısından karşılaştırıldığında daha etkili olduğu, en az üç gün süreyle ventilatör ayarlarında daha hızlı azaltma yapılmasına olanak sağladığı ve mortalite ile bronkopulmoner displazi sıklığında azalma gerçekleştirdiği bildirilmiştir^{20,21}. Doğal ve yapay sürfaktanları daha yakın dönemde karşılaştıran çalışmalarda da doğal sürfaktanlar daha etkili ve ucuz bulunmuştur⁴⁻⁷. Nitekim

Tablo I. Çalışma gruplarına ait çalışma öncesi demografik ve laboratuvar özellikler

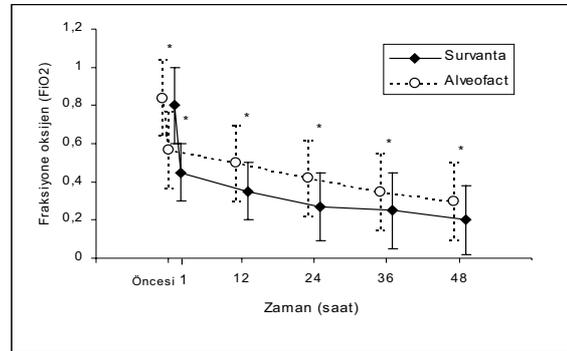
Özellik	Survanta® (n=68)	Alveofact® (n=54)	p değeri
Doğum ağırlığı (gr)*	1240 ± 315	1280 ± 230	0.329
Gebelik yaşı (hafta)*	29.4 ± 2.1	29.9 ± 2.2	0.203
Cinsiyet (erkek/kız)	36/32	30/24	0.773
Çoğul doğum (n)	7	9	0.303
Doğum şekli (sezaryen/normal)	54/14	44/10	0.775
Antenatal steroid uygulaması (n)	33	24	0.653
Apgar skoru (1. dk)*	6 ± 2	6 ± 2	1
Apgar skoru (5. dk)*	8 ± 3	7 ± 3	0.069
Tedavi öncesi*			
pH	7.3 ± 0.12	7.29 ± 0.11	0.636
PaO ₂	56.2 ± 14.4	54.5 ± 16.7	0.547
PaCO ₂	45.4 ± 10.5	48.6 ± 12.6	0.129
MAP	10.8 ± 2.8	10.7 ± 2.6	0.840
FiO ₂	0.8 ± 0.2	0.84 ± 0.2	0.274
a/A PO ₂	0.12 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.317
İlk surfaktan uygulama yaşı (saat)*	2.8 ± 1.1	2.9 ± 1.2	0.633
Toplam surfaktan dozu (uygulama sıklığı)*	1.4 ± 0.6	2.8 ± 0.8	<0.001
Surfaktan tedavi başarısızlığı (n) (%)	-	8 (14.8)	<0.001
Toplam mekanik ventilasyon süresi (gün)*	6.6 ± 2.3	8.9 ± 2.1	<0.001

*Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



*p<0.05

Şekil 1. Çalışma gruplarının ilk 48 saatlik mekanik ventilasyon süresince MAP değerleri.



*p<0.05

Şekil 2. Çalışma gruplarının ilk 48 saatlik mekanik ventilasyon süresince FiO₂ değerleri.

1975-2000 yılları arasında yapılmış, doğal ve yapay surfaktan preparatlarını karşılaştıran 11 randomize çalışmanın incelendiği iki metaanalizde doğal surfaktanların oksijenizasyon ve akciğer kompliansında daha hızlı düzelmeye sağladığı, böylece mortalite ve pnömotoraks risklerinde belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir^{8,9}. Çalışmamızda da kullandığımız doğal surfaktan Alveofact®'ın yapay surfaktan ("Colfosceril Palmitate") ile karşılaştırıldığı tek çalışmada ise yapay surfaktan grubunda ilk 28 gündeki mortalite oranı, pnömotoraks, intraventriküler

kanama, sepsis ve bronkopulmoner displazi sıklıkları daha yüksek bulunmuştur¹⁰.

Doğal surfaktan preparatlarını birbiriyle etkinlik açısından karşılaştıran çalışmalar ise daha sınırlı sayıdadır. Domuz kökenli doğal surfaktan preparatı (Curosurf®) ile Survanta®'nın karşılaştırıldığı tek çalışmada Curosurf® uygulanan bebeklerde oksijenizasyonun daha hızlı düzeldiği, ilk 24 saatte ventilatör parametrelerinin daha hızlı azaltıldığı ve daha az hava kaçağı ile intraventriküler kanama görüldüğü bildirilmiştir¹¹. Infasurf® ve Survanta®'nın karşılaştı-

Tablo II. Çalışma gruplarına ait prognostik kriterler

Özellik	Survanta® (n=68)	Alveofact® (n=54)	p değeri
Pnömotoraks/pulmoner interstisiyel amfizem (n) (%)	3 (4.4)	2 (3.7)	0.346
Patent duktus arteriyozus (n) (%)	4 (5.9)	10 (18.5)	0.022
Nekrotizan enterokolit (n) (%)	2 (2.9)	2 (3.7)	0.371
Sepsis (n) (%)	14 (20.6)	11 (20.4)	0.976
Kronik akciğer hastalığı (n) (%)	2 (2.9)	7 (12.9)	0.038
İntraventricüler kanama (n) (%)	1 (1.5)	2 (3.7)	0.329
Prematüre retinopatisi (n) (%)	3 (4.4)	2 (3.7)	0.346
Sağkalım (n) (%)	58 (85.3)	44 (81.5)	0.572

tırıldığı iki çalışmada ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bloom ve arkadaşları¹² doğum ağırlığı 600 gr'ın altında olan bebeklerde Survanta® kullanımının belirgin mortalite azalması ile birlikte olduğunu (%63'e karşı %26) belirtmişlerdir. Clark ve arkadaşları¹³ ise 114 farklı merkezden 5169 yenidoğanı inceledikleri çalışmalarında Infasurf® ve Survanta®'nın mortalite, intraventricüler kanama ve NEK açısından prognozu olumsuz etkilemediklerini ve etkinliklerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki gibi iki doğal surfaktan Alveofact® ve Survanta®'nın birebir karşılaştırıldığı tek çalışmada ortalama 28 gebelik haftasında 38'er prematüre bebek incelenmiştir¹⁴. Postnatal 28. günde Alveofact® grubunda %86.8 ve Survanta® grubunda %81.6 sağkalım oranlarının bildirildiği çalışmada PDA, intrakranial kanama, pnömotoraks ve kronik akciğer hastalığı gibi morbidite parametreleri açısından farklılık saptanmamıştır. Mekanik ventilasyon süresi, ortalama FiO₂ miktarı ve inspiratuvar basınçlar gibi parametreler açısından da farklılığın bulunmadığı çalışmada aynı etkinliği sağlamak için Alveofact®, Survanta®'ya göre daha yüksek dozda ve sıklıkta kullanılmıştır. Çalışmamızda her iki surfaktan preparatı 100 mg/kg dozunda kullanıldığı halde yeterli cevabın elde edilemediği "surfaktan tedavi başarısızlığı" Alveofact® grubunda daha fazla bulunmuştur. Alveofact® grubunda toplam surfaktan dozu (sıklık), mekanik ventilasyon süresi ve surfaktan tedavisi sonrası ilk 48 saatlik mekanik ventilasyon süresince FiO₂ ve MAP değerleri de daha yüksek bulunmuştur. Bu parametreler Alveofact®'ın Survanta® kadar etkili olmadığını düşündürmektedir. Nitekim tedavinin optimal olmamasına bağlı olduğunu düşündürür şekilde PDA ve kronik akciğer hastalığı sıklığı da Alveofact® grubunda daha

yüksek bulunmuştur. Üç doğal surfaktan preparatının (Alveofact®, Survanta®, Curosurf®) birbiriyle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise Alveofact® ve Curosurf® gruplarında oksijen ve mekanik ventilatör tedavi sürelerinin Survanta® grubuna göre daha kısa olduğu, fakat mortalite ve morbidite açısından gruplar arasında farklılık bulunmadığı bildirilmiştir¹⁵.

İki farklı doğal surfaktan preparatının etkinlik açısından karşılaştırıldığı bu çalışmada sığır akciğer dokusundan lipid ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen preparat (Survanta®), uygulanan toplam doz, tedavi başarısı ve mekanik ventilasyon tedavisi ile ilgili parametreler açısından ve PDA ile kronik akciğer hastalığı gibi morbidite kriterleri açısından sığır akciğer lavajından lipid ekstraksiyon yöntemiyle elde edilen preparata (Alveofact®) göre daha etkili ve tedavide başarılı bulundu. Ancak Alveofact®'ın daha yüksek doz ve sıklıklarda kullanıldığı yeni protokolleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membran disease. Am J Dis Child 1959; 96: 517-523.
2. Stark AR, Franta ID. Respiratory distress syndrome. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 533-543.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet 1980; 1: 55-59.
4. Bassiouny MR, Remo C, Cherian E. Comparison of the changes in the a/A oxygen ratio after administration of two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. J Trop Pediatr 1997; 43: 38-41.
5. Modanlou HD, Beharry K, Padilla G, Norris K, Safvati S, Aranda JV. Comparative efficacy of Exosurf and Survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity. J Perinatol 1997; 17: 455-460.

6. Wyble L, Santeiro ML. Costs and outcomes associated with colfosceril versus beractant for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 787-788.
7. da Costa DE, Pai MGK, Al Khusaiby SM. Comparative trial of artificial and natural surfactants in the treatment of respiratory distress syndrome of prematurity: experiences in a developing country. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 312-317.
8. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD0001444.
9. Suresh GK, Soll RF. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome: animal-derived or synthetic agents? *Paediatr Drugs* 2002; 4: 485-492.
10. Giannakopoulou C, Hatzidaki E, Korakaki E, Christodoulaki M, Margari KM, Mamoulakis D. Comparative randomized study: administration of natural and synthetic surfactant to premature newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2002; 44: 117-121.
11. Speer CP, Gefoller O, Groneck P, et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 72: F8-F13.
12. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100: 31-38.
13. Clark RH, Auten RL, Peabody J. A comparison of the outcomes of neonates treated with two different natural surfactants. *J Pediatr* 2001; 139: 828-831.
14. Scharf J, Klinge J, Böswald M, et al. Comparison of two bovine surfactant preparations in the treatment of respiratory distress syndrome in pretermatures. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994; 142: 961-966.
15. Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papatoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 476-480.
16. Walti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1989; 2: 22S-27S.
17. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders: a prospective study. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 773-783.
18. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. Acute pulmonary x-ray changes in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure (PEP). *Pediatr Radiol* 1973; 1: 145-152.
19. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123: 757-766.
20. Halliday HL. Controversies: synthetic or natural surfactant. The case for natural surfactant. *J Perinat Med* 1996; 24: 417-426.
21. Halliday HL. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996; 51: 226-237.