

## SURFAKTAN VE NEONATAL RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMUNDA EKZOJEN SURFAKTAN KULLANIMI

Nilgün KÜLTÜRSAY<sup>1</sup>, Nermin TANSUĞ<sup>2</sup>

### ÖZET

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) ve komplikasyonları yenidoğan bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinin RDS'ye bağlı olduğu bilinmektedir. Son yıllarda mekanik solunum cihazlarının kullanılması, destek tedavisindeki gelişmelerin yanısıra ekzojen surfaktanın kullanılması RDS'ye bağlı mortaliteyi belirgin olarak azaltmıştır.

Fujiwara ve arkadaşları tarafından 1980 yılında ilk kez kullanılmasını izleyen çok geniş çalışmalar yapılmasına rağmen doz, doz sayısı, doz aralığı, surfaktan tipi ve kullanım şekli hala tartışılmaktadır. Sunumda surfaktanın yapısı, etki mekanizması ve klinik uygulamalara değinilmiş ve uygulamalar literatür ışığında tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** surfaktan, respiratuvar distres sendromu

### Surfactant and Use of Exogenous Surfactant in Neonatal RDS

### SUMMARY

Respiratory distress syndrome (RDS) and its complications are major causes of mortality and morbidity among newborns. One-fourth of newborn deaths is due to RDS in well developed countries. Besides developments in supportive treatment and use of assisted mechanical ventilation, application of surfactant replacement treatment has significantly recently decreased RDS related mortality.

Fujiwara and colleagues pioneered surfactant treatment in 1980 and numerous clinical trials has been performed since then. However dose of surfactant, number of doses, dose intervals, type of surfactant, and techniques of administration has still been under investigation.

**Key Words:** surfactant, respiratory distress syndrome

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) ve komplikasyonları yenidoğan bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Son yıllarda mekanik solunum cihazlarının kullanılması, destek tedavisindeki gelişmeler ve surfaktanın ekzojen kullanılması RDS'na bağlı mortaliteyi belirgin olarak azaltmıştır. RDS görülme sıklığı 28- 30 haftalık bebeklerde % 70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan bebek ölümlerinin dörtte birinin RDS'ye bağlı olduğu bilinmektedir. Türkiye'de ise preterm doğum oranı bin canlı doğumda bir olup, neonatal mortalite oranı binde 25.8'dir. Bu rakamın diğer ülkeler ile kıyaslandığında yüksek olmasının nedenlerinden biri RDS'dir.<sup>1-4</sup>

İntrauterin dönemde fetusun tüm metabolik ve oksijen gereksinimi plasenta tarafından karşılanmaktadır. Gebeliğin 18. haftasında kanaliküler dönemde asinüsler gelişirken asinüsleri döşeyen küboidal hücrelerin bir kısmı gaz alışverişinden sorumlu tip I hücrelere dönüşür, bir kısmı da surfaktanın yapımından ve depolanmasından sorumlu, lameller inklüzyonlar içeren tip II hücrelere dönüşür. Tip II hücrelerde lameller inklüzyon cisimcikleri genellikle 20. haftada ayırılmaya başlanır. Tip I hücrelerin ve mezenşimin incelenmesi, daha fazla keseciklerin oluşması

ve kapillerlerin lümenine yaklaşması 24. haftada oluşur. Gaz değişimi için kapiller ve hava yüzeyinin sıkı teması gerekmektedir. Akciğerlerin bu yapısal gelişimi prematüre viabilitesini sağlayan faktörlerden birisidir.<sup>3,5</sup>

Surfaktan, tip II hücreler tarafından sentezlenen, fiziksel olarak deterjan özelliğinde olan bir lipoproteindir. Surfaktan sentezi 20. haftada başlar, 24. haftadan sonra hızla artar. Surfaktanın yapısı % 90 lipidlerden, % 10 proteinden oluşur. Lipidlerin % 70-80'ini fosfolipidler, % 10'unu ise çoğu kolesterol olan nötral lipidler oluşturmaktadır. Fosfolipidlerin % 80'i fosfatidilkolin (PTC), % 8-12'si ise fosfatidilgliserol (PTG), fosfatidilinositol (PTI) ve fosfatidiletanolamin (PTE) dir. Fosfatidilkolinin % 50-55'i iki yağ asidi zinciri ile satüre olarak surfaktanın en aktif yüzey komponenti olan dipalmitoilfosfatidilkolini (DPPC) oluşturur. Surfaktan yapısındaki proteinlerin işlevleri son yıllara kadar bilinmiyordu. Bugün bilinen surfaktan proteinleri dört çeşittir. SP-A , tip II hücrelerde sentezlenip lameller cisimciklerdeki fosfolipidler ile birlikte sekrete edilir. Tubuler myelin oluşumu için gerekli olan SP- A hidrofilik özelliği nedeniyle surfaktanın tek tabaka oluşturmasında rol oynar. SP-A surfaktan metabolizmasını düzenler. Surfaktan sentezini inhibe eder, surfaktanın geri

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

<sup>2</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA

alınımını ve tekrar kullanımını stimüle eder. Bu şekilde surfaktan havuzunun belirlenmesinde rol oynar. Karbonhidrat bağlama özelliği ve Clq'ya benzer yapıda olması nedeniyle alveol makrofajlarının antibakteriyel etkisini artırır. Oponin gibi aktivite gösterdiğinden bazı virüslerin fagositozunu etkiler.<sup>3,5-8</sup>

SP-B geni 2. kromozom üzerinde yerleşim gösterir. Surfaktan lipidlerinin biofizik özelliklerini artırır. Fosfolipidlerin alveol içerisinde stabil bir tabaka oluşmasında etkilidir. SP-A ile birlikte tubuler myelin yapısına girer ve yüzey gerilimi azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. Zamanında doğmuş bazı bebeklerde görülen RDS olgularında SP-B eksikliği gösterilmiştir.<sup>3,5-9</sup>

SP-C geni 8. kromozomun üzerindedir. Hidrofobik özelliktedir. Fosfolipidlerin sıralanmasında ve tabaka oluşmasında etkilidir.<sup>3,5-8</sup>

SP-A, SP-B ve SP-C'nin yüzey gerilimi hızla düşürmesini kolaylaştırır.<sup>5</sup>

SP-D hidrofilik özelliktedir. Yapısal olarak SP-A'ya benzer. Akciğer savunma sisteminde etkilidir. SP-A'ya benzer şekilde karbonhidrat moleküllerine bağlanarak alveolar makrofajların fagositoz işlemini kolaylaştırır. SP-A ve SP-D geni 10. kromozom üzerindedir.<sup>3,5-8</sup>

**Surfaktan sentezi:** Fosfolipidler, endoplazmik retikulumda glukoz, yağ asidi ve kolinden sentezlenir. Glukoz, glikojen depolarından veya plazmadan direkt olarak alınır. Yağ asitleri de plazmadan ya da trigliserit yıkımından ya da glukoz metabolizmasından elde edilir. İlk olarak fosfatidik asid sentez edilir, kolin ile birleşerek fosfolipidlerin % 80'ini oluşturan fosfatidilkolin oluşur. İki adet yağ zinciri ile satüre olan fosfatidil kolin daha yüzey aktif olan dipalmitoilfosfatidilkolin şekline dönüşür. Ayrıca surfaktan yapısında fosfatidil inositol, fosfatidil gliserol ve fosfatidil etonolamin vardır. Gebelik ilerledikçe fosfatidil inositol azalır, fosfatidil gliserol artar. Yenidoğan bebeklerde PTI ve PTG oranları birbirine yakındır. PTG akciğer maturasyonunun göstergesi olmasına rağmen normal surfaktan fonksiyonu için gerekli değildir. Akciğer maturasyonu ile birlikte PTI azalmasının nedeni sirkülasyon ve akciğer dokusundaki inositol miktarının azalması olabilir.<sup>3,5,8</sup>

İnsanlarda amniyotik sıvıda SP-A ilk olarak 19. haftada, SP-B 31. haftada tespit edilir ve gebelik haftasının ilerlemesi ile miktarı giderek artar.<sup>5</sup>

**Surfaktan metabolizması:** Endoplazmik retikulumda sentezlenen surfaktan Golgi cihazına, oradan da depolanmak üzere lameller inklüzyon cisimciğine taşınır ve buradan çeşitli uyarıların etkisi ile alveoler yüzeye sekrete edilir. Alveoler boşlukta önce tubuler myelin, daha sonra ince bir tabaka oluşturur ve yüzey aktif özellikleri ile görev yapar. Bu ince tabakanın basınca

uğraması ile ufak surfaktan komponentleri ayrılarak satüre fosfolipid miktarı artar. Küçük veziküller şeklinde ayrılan surfaktan parçaları alveol makrofajları ve tip II hücreler tarafından alınır. Tip II hücreler tarafından alınan veziküller ya yeniden kullanılır, yada lisosomlar tarafından degrade edilir.<sup>3,5,8</sup>

Surfaktanın yenidoğanlardaki sentez ve sekretuar fazları erişkinlerdeki ile kıyaslandığında sentezin ve endoplazmik retikulumdan Golgi cihazına hareketin çok yavaş, sekresyonun hızlı, klirensin yavaş, geri dönüşümün hızlı olduğu izlenir. Akciğerlerdeki surfaktan havuzuna bakıldığında ise sağlıklı term bebeklerin akciğerlerinde 100 mg/kg surfaktan bulunurken RDS'li bebeklerde 2-10 mg/kg surfaktan bulunmaktadır.<sup>3,8,10-12</sup> RDS'li bebekteki surfaktan miktarı erişkin miktarı kadardır. Bu da RDS'li bebeklerin ekzojen surfaktana gerekinim duyduklarını göstermektedir.<sup>8,13</sup>

#### **Surfaktan metabolizmasını etkileyen faktörler:**

Sentez kromozomlardaki genetik materyelin kontrolündedir. DNA'da kodlanmış bilgiler mRNA'ya iletilir, endoplazmik retikulumdaki poliribozomlarda enzim, reseptör ve taşıyıcılar sentez edilir. Kortikosteroidler ve tiroid hormonları hem surfaktan sentezinde hem de akciğer maturasyonunda rol oynamaktadır. Kortikosteroidler etkilerini fibroblastlarda sentezlenen fibroblast pnömosit faktör aracılığı ile göstermektedir. Surfaktan yapımında rol oynayan enzimlerin artması ile surfaktan sentezi artar. Steroidler aynı zamanda tip II hücreler üzerindeki beta reseptörleri artırarak beta adrenerjiklerin etkilerini kuvvetlendirirler. Beta adrenerjikler tip II hücrelerde adenil siklaz enziminin stimülasyonu ve fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu ile PTC yapımını artırır. Östrojenler de PTC yapımını stimüle ederler.<sup>3,5,8</sup> İnsülin ve transforming growth faktör SP-A yapımını inhibe etmektedir. Epitelial growth faktör pulmoner epitel hücrelerin gelişmesini artırmaktadırlar.

Surfaktan sekresyonunu artıran faktörlerin başında doğum eylemi gelmektedir. Eylem sırasında salınan b adrenerjikler tip II hücrelerde adenil siklazı stimüle, fosfodiesterazı inhibe ederler. Bu da siklik AMP yapımını artırarak surfaktan yapımı ve sekresyonunu artırır. Doğum eylemi alveolar sıvının absorpsiyonunu artırarak surfaktanın daha iyi fonksiyon görmesini sağlar. Doğumda alveollerin gerilmesi ile depolanmış surfaktan kolaylıkla alveol boşluğuna geçer. Gestasyonun geç döneminde kortikosteroidler, tiroid hormonları, östrojenin etkisi ile akciğerlerde adrenerjik reseptörlerde artış olması adrenerjik uyarıya yanıtı artırır.<sup>3,5,8</sup>

Ayrıca siklik AMP'yi stimüle eden tiroksin, TRH, ACTH ve Prostaglandin E sekresyonu stimüle eder<sup>3,5,8</sup> (Tablo I).

**Tablo I:** Sürfaktan metabolizmasını etkileyen faktörler

Sentezi	
Olumlu etkileyenler:	Olumsuz etkileyenler:
Steroidler	İnsülin
Tiroid hormonları	Testosteron
TRH	Transforming growth
Faktör b	
Beta adrenerjik ajanlar	
Metil ksantinler	
Ambroksol	
Östrojen	
Sekresyonu etkileyenler:	
Doğum	
b-agonistler	
Aminofilin	
Pürin reseptör agonistleri	
Prostaglandinler	
Akciğerlerin distansiyonu ve hiperventilasyon	

**Sürfaktanın etkileri:** Avery ve Mead 1959'da RDS'nda nedenin surfaktan eksikliğine bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Daha sonra yapılan hayvan deneyleri ile surfaktanın etkileri gösterilmiştir.<sup>2,14-16</sup>

Sürfaktanın akciğerlerdeki etkileri:

1. Alveolleri stabilize eder.
2. Yüzey gerilimi düşürür.
3. Endotelial ve epitelyal hasara karşı akciğerleri korur.
4. Enfeksiyona karşı direnç sağlar.

Sürfaktanın fosfolipid moleküllerindeki baş kısmı hidrofilik, iki adet yağ asidi zinciri hidrofobik özelliktedir. Hidrofilik olan kısmı alveoldeki su molekülleri arasına girip, bunlarla yer değiştirerek yüzey gerilimi düşürür. Satüre fosfatidilkolindeki yağ asidi zincirleri daha düz olduğundan yüzeyde birikmekte ve daha fazla su molekülü ile yer değiştirdiğinden yüzey gerilimi daha fazla düşürmektedir. Suyun yüzey gerilim basıncı 72 dyn/cm iken satüre fosfolipidinki 25 dyn/cm'dir; ekspiryum sırasında fosfolipid tabakası daha fazla komprese olur ve daha fazla su molekülü çıkarak yüzey gerilim sıfıra yaklaşır.<sup>3,5</sup>

Laplace denklemine göre aynı basınç altındaki çapı küçük olan sferik boşluklar çapı büyük olan boşluklara göre daha fazla kollabe olma eğilimindedir.

$$\text{Alveol yüzeyindeki basınç} = 2 \times \frac{\text{Yüzey gerilim}}{\text{Alveol yarı çapı}}$$

Yukarıdaki denklemde görüldüğü gibi ekspiryum

sırasında alveol yüzeyindeki basınç düşeceğinden yüzey gerilim düştüğünde çapı küçük olan alveollerin kollabe olmaları engellenir.

Sürfaktanın immun sistem üzerinde modülatör rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokin ekspresyonunu inhibe etmekte, proenflamatuvar sitokinler, TNF a, IL-1b ve IL-6 salınımını azaltmaktadır.<sup>3,5,7</sup>

Clq ile yapısal benzerlik gösteren SP-A, konak direncinde rol oynamaktadır. Viral ve bakteriyel patojenlere bağlanarak makrofajların fagositozunu stimüle etmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada oluşturulan SP-A eksikliği ile grup B streptokok enfeksiyonuna yatkınlığın arttığı gösterilmiştir.<sup>3,5,7</sup>

**Ekzojen surfaktan tedavisi:** RDS'nda esas mekanizmanın surfaktan eksikliği olduğunun gösterilmesinden sonra ekzojen surfaktan RDS tedavisinde ilk kez 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır.<sup>17</sup> Bu ilk kullanımı birçok kontrollü çalışmalar izlemiştir. Yapılan çalışmalarda ekzojen surfaktanın akciğer kompliansını geliştirdiği, solunan oksijen gereksinimini (FiO<sub>2</sub>) azalttığı, oksijenizasyonu artırdığı, pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizem gibi hava kaçaklarını azalttığı ve yaşam oranını artırdığı fakat etkinliğinin değişik olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> Sürfaktanın etkinliğinin farklı olması, kullanılan surfaktan yapısındaki ve dozundaki farklılıklara, verilme şekline, akciğerlerin maturasyon derecesine ve alveol boşluklarında surfaktanı inhibe eden faktörlerin bulunup bulunmamasına bağlıdır.<sup>5</sup>

Bugün kullanılan surfaktan preparatları doğal, yapay ve modifiye olmak üzere üç tiptedir (Tablo II). Doğal surfaktan ekstraktları insanlardan veya hayvanlardan elde edilmektedir. İnsanlardan elde edilen surfaktan SP-A, SP-B ve SP-C içerirken hayvanlardan elde edilen preparatlar sadece SP-B ve SP-C içermektedir. Hayvanlardan elde edilen preparatlara fosfolipid ve yüzey aktif maddeler eklenerek modifiye preparatlar geliştirilmiştir.<sup>1,3,5,14</sup> Memelilerden elde edilen surfaktan preparatları birinci jenerasyon, sentetik preparatlar ise ikinci jenerasyon olarak isimlendirilmektedir. İkinci jenerasyon surfaktan preparatlarının protein içermemesi nedeniyle, rekombinant protein veya sentetik peptitler içeren üçüncü jenerasyon miks surfaktan preparatları gündeme gelmiştir.<sup>18</sup>

Bu preparatlar RDS tedavisinde iki şekilde kullanılmaktadır:

1. Profilaktik amaçlı: Yüksek RDS riski taşıyan 26-28 haftanın altındaki çok küçük pretermelerde veya amniotik sıvıda lesitin / sfingomyelin oranı < 2 olan bebeklerde doğumdan hemen sonra 30 dakika içinde kullanılır.
2. Kurtarma amaçlı: Klinik ve radyolojik olarak RDS

tanısı alan ve ventilasyondaki bebeklerde,  $FiO_2 > 0.5$ , arteriyel / alveolar  $O_2$  basınç oranı  $< 0.22$ , hava yollarındaki ortalama basınç (MAP)  $> 8$  cm  $H_2O$  ise kullanılır.

**Tablo II:** Surfaktan preparatları

Doğal surfaktan ekstreleri:

Buzağı akciğer lavajı veya akciğer ekstresi (Alveofact, Infasurf)  
Domuz akciğer ekstresi (Curosurf)  
İnsan amniotik sıvı ekstresi

Geliştirilmiş (modifiye) doğal surfaktan ekstreleri

Tripalmitin ve palmitik asitle geliştirilmiş inek akciğer ekstresi (Surfactant-TA, Beractant, Survanta)

Yapay surfaktanlar

Dipalmitoilfosfatidilkolin ve fosfatidil gliserol (ALEC-artificial lung expanding compound)  
Dipalmitoilfosfatidilkolin, hexadecanol ve tyloxapol (Exosurf neonatal)

Profilaktik tedavide akciğerlerde mekanik ventilatörlere bağlı volüm travma ve oksijene bağlı oksitramanın daha az olduğu bildirilmişse de ileride RDS gelişmeyecek hastalarda gereksiz kullanım söz konusu olabilir. Bu nedenle çok küçük 26-28 haftalık bebeklerde profilaktik uygulanması, daha büyük bebeklerde RDS geliştikten sonra ilk 2 saatte uygulanması önerilmektedir.<sup>14,19,20</sup> Ancak bu konuda da kesin görüş birliği yoktur. Genel olarak erken tedavi yaklaşımı kabul görmektedir.

Ekzojen surfaktan her durumda intratrakeal olarak verilmektedir. Bebek entübe edilerek, endotrakeal tüp içine yerleştirilen sonda aracılığı ile veya endotrakeal tüpün proksimal ucuna yerleştirilmiş bir adaptör yardımı ile uygun pozisyonda verilir. Verilme sırasında arteriyel desatürasyon, hava yolu tıkanıklığı, farinkse reflü meydana gelebilir. Bu durumda veriliş hızının azaltılması, kısa süreli inspiryumdaki pozitif basıncın (PIP) artırılması,  $FiO_2$ 'in bir miktar artırılması yeterlidir. Sonda aracılığı ile verildiğinde bebeğin kısa süre ile ventilatörden ayrılarak, balon-maske ile solutulması gereklidir. Bu nedenle oksijen saturasyonunda daha fazla düşme gözlenmesine rağmen izlemlerde bir fark olmadığı bildirilmektedir.<sup>1,2,14</sup>

Bir seferde verilen surfaktan dozu, preparatın akciğerlere daha iyi yayılması için iki veya dörde bölünerek değişik pozisyonlarda verilebilir. Her ilaç dozundan sonra ilacın akciğerlere daha iyi dağılması için 30 saniye pozitif basınçlı ventilasyon yapılır. Trekea genellikle preparat verilmeden önce aspire edilir ve uygulamadan sonra verilen surfaktanın geri alınmaması

için 2-3 saat aspire edilmez.<sup>1,2,14</sup>

Verilen surfaktanın etkisi ile oksijenizasyon dakikalar içinde hızla düzelmekte ve solunan oksijen konsantrasyonu azalmaktadır. Oksijenizasyon ile orantılı akciğer kompliansının artması ile akciğer volümü düzelmektedir. Yirmi yıldan beri ekzojen surfaktan kullanılmasına rağmen doz, doz sayısı, doz intervali, surfaktan tipi ve kullanım şekli hala tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda term bebeklerde surfaktan havuzunun 100 mg/kg iken preterm bebeklerde ortalama 5 mg/kg gibi küçük olduğu gösterilmiş ve term bebeklerdeki miktarlara ulaşmak için çeşitli dozlar denemiştir. 50-60 mg/kg dozların 100-120 mg/kg dozlar kadar iyi sonuç vermediği gözlemlenmiştir. 100 mg/kg dozlar 200 mg/kg dozlar gibi etkili olmaktadır. Bunların sonucuna göre 75-100 mg/kg fosfolipid yeterlidir.<sup>1,2,14,19</sup>

Ekzojen verilen surfaktanın akciğer sıvısındaki proteinler tarafından inhibisyonu ve doğal katabolizma nedeniyle doz tekrarı gerekmektedir. Yapay ve doğal preparatlar kullanılarak yapılan çalışmalarda profilaktik kullanımda 2-3 dozdan, tedavi amaçlı uygulamalarda 2 dozdan fazlasının yararı gösterilememiştir.<sup>1,2,14,19</sup>

Çoğu çalışmada 12 saatlik doz aralığı önerilirken, Survanta'nın kullanıldığı çalışmalarda 6 saatlik ara önerilmektedir. Survanta ile yapılan çalışmalarda solunan oksijen % 30'dan daha az ise ek doz uygulanmamaktadır. Bir çok uygulayıcı tarafından eğer ventilatör parametreleri azaltılmış, solunan oksijen %30'dan daha az ise doz atlanması uygun görülmektedir.<sup>1,2,14,19</sup>

RDS'lu bebeklerde doğal ve yapay surfaktan kullanılarak yapılan çalışmalarda her iki preparatın da etkin olmasına rağmen karşılaştırılmalı metaanalizlerde doğal preparat kullanılanlarda ventilatör desteğinin daha erken azaldığı ve daha az hava kaçakları olduğu gösterilmiştir. Bu, doğal preparatların SP-B ve SP-C içermesi nedeniyle daha hızlı etki etmesine bağlıdır. Doğal preparatların immun etkisi olabileceği korkularına rağmen prion geçişi ve kimyasal kontaminasyon gösterilememiştir.<sup>14,19,21-24</sup>

Uygulanan surfaktana yeterli yanıt alınmadığında aşağıdaki olası nedenlerin gözden geçirilmesi gerekmektedir.<sup>14,19</sup>

1. Hasta RDS olmayabilir. Persistan pulmoner hipertansiyon, pnömoni, konjenital kalp hastalığı gibi diğer olası tanıları düşünülmalıdır.
2. Hastada RDS yanında intra kraniyal kanama gibi komplikasyonlar olabilir.
3. Hastada RDS ile birlikte pnömoni gibi ek bir akciğer problemi olabilir.
4. RDS çok şiddetli olup, uygulanan doz yetersiz olabilir.
5. Uygulanan ventilatör ayarları uygun

olmayabilir.

6. Seçilen surfaktan preparatı uygun olmayabilir. Bazı surfaktan preparatları plazma proteinleri tarafından daha kolay yıkılır.

Surfaktan tedavisinin invaziv ve komplike bir yöntem olduğu göz önüne alındığında tedavinin sonuçlarının iyi olması için deneyimli bir ekip tarafından uygulanması ve izlenmesinin uygun olduğu görülür. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'nin 1999 yılındaki önerilerine göre surfaktan tedavisi düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ventilatör yönetimini yapabilecek eğitilmiş ve deneyimli hekimler tarafından ventilatör bakımı için gerekli tüm ekipmanın bulunduğu bir ünite, ünitenin protokolüne göre uygulanmalı, tüm personel bu konuda eğitilmiş olmalı, ayrıca hastanede, ortaya çıkabilecek multisistem bozukluklarını takip<sup>25</sup> ve tedavi edebilecek olanak ve ekipman bulunmalıdır.

**Surfaktanın yan etkileri:** Surfaktan verilirken geçici olarak oksijen saturasyonunda düşme, bradikardi, reflü ve hava yolunda obstrüksiyon görülebilir. Bunların yanısıra verilme sırasında arteriyel PCO<sub>2</sub>'de artma sonucunda geçici olarak kan basıncında ve serebral kan akımında azalmalar tarif edilmiştir. Serebral kan akımındaki azalmayı artma izleyebilir. Bu değişiklikler surfaktanın fazla volümde veya hızlı olarak verilmesi ile ilişkili olabilir. Diğer çalışmalarda da beyinde oksihemoglobinde azalmalar, deoksihemoglobinde artma, kan akımında artma bildirilmiştir. Bunlar intrakranyal kanama olasılığını artırabilir. Fakat yapılan çalışmaların çoğunda intrakranyal kanama insidansında artma bildirilmemiştir.<sup>14,26</sup>

Diğer bir yan etkisi ise sol-sağ şantın artmasına bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner hemorajidir.<sup>27,28,14</sup> Bu etki geçici olup, yapılan ekokardiografik çalışmalarda semptomatik ve nonsemptomatik Patent duktus arteriosus (PDA) insidansında artış gösterilememiştir.

Surfaktanın RDS'nda kullanımı sonucunda mortalite ve hava kaçaklarında azalma olmasına rağmen bronkopulmoner displazi (BPD), İntraventriküler kanama (IVH) ve PDA insidansında değişiklik saptanmamıştır. Uzun süreli izlemlerinde yaşam oranının artmasına rağmen major nörolojik sekelli bebeklerin sayısı değişmeden % 25 gibi oranda bildirilmektedir. Antenatal kortikosteroid kullanımını izleyerek ekzojen surfaktan kullanılanlarda ise yaşam oranı daha yüksek olup hastanede kalış süreleri daha kısa bulunmuştur. Surfaktan kullanılan bebeklerde solunum yolu hastalıkları ve allerjik hastalıklarda artış tespit edilmemiştir.<sup>1,29</sup>

Yapılan ekonomik analizlerde de 700-1350 gram ağırlığındaki bebeklerde tedavi amacıyla

uygulandığında bir yıllık yaşam için harcama kontrol grubuna göre eşit, ağırlığı 1250 gramdan büyük bebeklerde bir yıllık yaşam için harcama kontrol grubuna göre az, 700- 1100 gram ağırlığındaki bebeklerde ise profilaktik uygulandığında ise harcama kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Profilaksinin yüksek maliyeti saptanmış olduğu için ülkemizdeki neonatoloji merkezlerinin genel yaklaşımı profilaksi değil tedavi edici surfaktan uygulaması yapmaktır.<sup>5</sup>

Sonuç olarak prematüre bebeklerde RDS'da surfaktan kullanılması etkin fakat pahalı bir tedavidir. Bebeklerin surfaktan yıkımına neden olan hipoksi, asidoz ve hipotermiden korunarak uygun koşullarda antenatal kortikosteroid tedavisinin ardından surfaktan uygulanması uygundur. Ancak çok küçük prematüre bebeklerde surfaktan eksikliği yanında akciğerlerin yapısal olarak immatür olduğu, bu nedenle surfaktana yanıtlarının iyi olmadığı unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR:

1. Mercier CE, Soll RF. Clinical trials of natural surfactant in respiratory distress syndrome. Clin Perinatol 1993; 20: 711-35.
2. Corbet A. Clinical trials of synthetic surfactant in respiratory distress syndrome of premature infants. Clin Perinatol 1993; 20: 737-60.
3. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome and its management. In: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of The Fetus and Infant. Ed. Fanaroff AA, Martin RJ. Fifth Edition, Msby Year Book, St Louis, Missouri, 1992: 810-20.
4. Neonatal Resüsitasyon Programı 2000. T.C: Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü.
5. Hansen T, Corbet A. Lung Development and Function. In: Avery's Diseases of The Newborn. Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Seventh Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998: 541-51.
6. Benson BJ. Genetically engineered human pulmonary surfactant. Clin Perinatol 1993; 20: 791-811.
7. Dekowski SA, Holtzman RB. Surfactant Replacement Therapy. The Pediatric Clinics of North America 1993; 45: 549-72.
8. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. Clin Perinatol 1993; 20: 683-96.
9. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for neonatal respiratory disease in multiple kindreds. J Clin Invest 1994; 93: 1860-3.
10. Adams FH, Fujiwara T, Emmanouilides GC, et al: Lung phospholipid of the human fetus and infants with and without hyaline membrane disease. J Pediatr 1970; 77: 833-7.
11. Hallman M, Merritt TA, Pohjavuori M, et al. Surfactant substitution on lung effluent phospholipids in respiratory distress syndrome: Evaluation of surfactant phospholipid turnover, pool size, and the relationship

- to severity of respiratory failure. *Pediatr Res* 1986; 20: 1228-34.
12. Jackson JC, Palmer S, Standaert TA, et al. Developmental changes of surface active material in newborn non-human primates. *Am Rev Dis* 1984; 29: 204-9.
  13. Jobe AH. Fetal lung development, tests for maturation, induction of maturation and treatment In: *Maternal Fetal Medicine* Eds: Creasy RK, Resnik RWB. Saunders Company Philadelphia, 1989, 423-40.
  14. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR, et al. Acute respiratory disorders. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Ed. Avery GB, Fourth Edition, JB Lippincott Company, Philadelphia. 1994: 429-52.
  15. Schürch S. Surface Tension Properties of Surfactant. *Clin Perinatol* 1993; 20: 669-82.
  16. Couser RJ, Ferrara TB, Ebert J, et al. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1990; 116: 119-24.
  17. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55-9.
  18. Holm BA, Waring AJ. Designer surfactants. *Clin Perinatol* 1993; 20: 813-29.
  19. OSIRIS Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant- the judgement of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340: 1363-9.
  20. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, et al. Comparison of Two Strategies for Surfactant Prophylaxis in Very Premature Infants: A Multicenter Randomized Trial. *Pediatrics* 1998; 101 : 1006-12.
  21. Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, et al. A Multicenter Randomized Masked Comparison Trial of Synthetic Surfactant Versus Calf Lung Surfactant Extract in the Prevention of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 1997; 100: 39-50.
  22. Halliday HL. Synthetic or natural surfactants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 233-7.
  23. Vermont- Oxford Neonatal Network. A Multicenter, Randomized Trial Comparing Synthetic Surfactant With Modified Bovine Surfactant Extract in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 1998; 97: 1-6.
  24. Soll Rf. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. In: *Cochrane Library, Issue 1, 2000*. Oxford: Update Software.
  25. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1999; 103: 684-5.
  26. Murdoch E, Kempley ST. Randomized trial examining cerebral haemodynamics following artificial or animal surfactant. *Acta Paediatr* 1998; 87: 411-5.
  27. Long W, Corbet A, Alien A, et al. Retrospective search for bleeding diathesis among premature newborn infants with pulmonary hemorrhage after surfactant treatment. *J Pediatr* 1992; 120: 45-8.
  28. Pappin A, Shenker N, Hack M, et al. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying af-

- ter surfactant therapy. *J Pediatr* 1994; 124: 621-6.
29. Whitsett JA, Hull WM, Luse S. Failure to detect surfactant protein-specific antibodies in sera of premature infants treated with Survanta, a modified bovine surfactant. *Pediatrics* 1991; 87: 505-10.

#### **YAZIŞMA ADRESİ:**

*Dr. Nilgün Kültürsay*  
*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İZMİR*