

Akut Solunum Yetmezliğinde Ek Tedaviler; Sürfaktan

Dr. Ali Ertuğ Arslanköylü
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin

Akut solunum yetmezliği; sepsis, aspirasyon pnömonisi, boğulma, yanık, travma ve benzeri çok sayıda klinik durumda, akut akciğer hasarına ikincil olarak meydana gelebilir. Bu hastalarda klinik olarak akciğer hasarının genişliğini ve şiddetini belirleyen en önemli faktör alveol epitelindeki hasardır. Tip II alveol hücrelerinin hem iyon ve sıvı transportunda hem de sürfaktan sekresyonunda önemli görevleri vardır. Akut akciğer hasarında sürfaktanın sentez, sekresyon ve geri alımının bozulması, distal hava yollarında yeteri kadar fonksiyonel sürfaktan kalmamasına yol açar. Aynı zamanda sürfaktan, alveol içinde bulunan proteinden zengin ödem sıvısındaki inhibitörler tarafından inhibe edilir ve lipaz ve proteazlar tarafından parçalanır.

Süpfaktanın yapısı fosfolipidler (%85-90), nötral lipidler (%4-7) ve en az 4 özgül süpfaktan proteininden (%6-8) (SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) oluşmaktadır. SP-A, süpfaktanın tip II hücrelerden sekresyonunu düzenler. SP-B ve SP-C ise alveol çeperini örten tabakaya fosfolipidlerin adsorbsiyonunu sağlayarak düşük yüzey gerilimini oluşturur ve alveol yüzeyinin, süpfaktan tabakasının parçalanmasına yol açacak süpfaktan dışı proteinlerle kontamine olmasını önler. SP-A ve SP-D'nin ise akciğerin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında rolleri vardır.

Süpfaktan tedavisinin 1980'lerde yenidoğanlarda kullanıma başlanması ile birlikte özellikle yenidoğanın solunum desteğinde bir çığır açılmıştır. Bu nedenle süpfaktan ile ilgili klinik çalışmaların büyük çoğunluğu respiratuar distress sendromu (RDS) olan yenidoğanlarda yapılmıştır. Pulmoner süpfaktanın temel görevi alveol yüzey gerilimini düşürmek ve ekspiryum sonunda alveollerin kollapsını önlemektir. Süpfaktan eksikliği akciğer kompliansında ve akciğer hacminde azalmaya, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna ve pulmoner vasküler dirençte artmaya neden olur. Akut solunum yetmezliğinde ekzojen süpfaktanın kullanılmasındaki amaç: süpfaktanın akciğer kompliansını artırması, alveolleri stabilize etmesi, pulmoner vasküler direnci azaltması, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzelterek patolojik süreci tersine çevirmesidir.

Yenidoğanlarda başarıyla kullanılması nedeniyle süpfaktan, yenidoğan dönemi sonrasında da akut solunum yetmezliğinde önemli bir tedavi seçeneği olarak görülmeye başlanmıştır. Çocuk ve erişkin ARDS (akut respiratuar distress sendromu) ve ALI (akut akciğer hasarı) hastalarında süpfaktan kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Pediatrik ARDS veya ALI hastalarında süpfaktanın oksijenizasyonu akut olarak düzelttiği gösterilmiştir. Yapılan ilk randomize kontrollü çalışmada süpfaktanın oksijenizasyon dışında prognoza ek katkısı saptanmamıştır. Solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise süpfaktanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada süpfaktanın mortalite üzerine etkisinin infantlarda (<1yaş) daha belirgin olduğu görülmüştür. Ancak çalışmanın zayıf olarak kurgulanmış bir çalışma

olması ve tedavi grubunda hipotansiyon ve transient iskemi insidansının artmış olması, pediatrik ARDS/ALI hastalarında sürfaktanın rutin kullanımını önermeden önce, daha fazla değerlendirme ve çalışma yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda çocuk hastalarda sürfaktana yanıtı belirleyen en önemli faktörlerden birinin solunum yetmezliğine neden olan akciğer hasarının tipi olduğu gösterilmiştir. Direkt akciğer hasarı olan hastalar indirek akciğer hasarı olan hastalara kıyasla sürfaktandan daha fazla fayda sağlayabilmektedir. Bu sebeple, bu konuda ileride yapılacak çalışmalarda akciğer hasarının etyolojisine odaklanması yararlı olacaktır.

Çocuklarda sürfaktanın kullanılabileceği bir diğer hastalık olan bronşiyolit tedavisinde sürfaktanın yeri konusunda yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bu konuda yapılmış üç çalışmayı değerlendiren bir derlemede sürfaktanın ventilasyon ve hastanede yatış sürelerini kısalttığı gösterilmiştir. Ancak şu an için genel olarak kabul edilen görüş; bronşiyolit tedavisinde sürfaktanın etkinliği hakkında kanıta dayalı bilgilerin yetersiz olduğu ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim olduğudur.

Bunlara ek olarak literatürde, lobar atelektazi, intrapulmoner hemoraji, pneumocystis carinii pnömonisi gibi birçok pediatrik akciğer hastalığında sürfaktan bozuklukları tanımlanmıştır. Bu hastalara sürfaktan verilmesinin yararlı olacağına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu hastalıklarda sürfaktan kullanımının güvenilirliği ve yararı konusunda daha fazla çalışmalara gereksinim vardır.

Bütün bu bilgiler ışığında şu an için çocuklarda akut solunum yetmezliğinde sürfaktan tedavisi rutin olarak önerilmemekle birlikte, özellikle seçilmiş olgularda sürfaktan tedavisinin uygulanabileceği söylenebilir. Ancak rutin kullanımı için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır. Sürfaktan tedavisi uygulanılacağına hastalara hangi sürfaktanın, hangi yolla ve hangi dozda verileceği önemlidir.

Ekzojen sürfaktan preparatları üretilme şekline göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılır. Doğal sürfaktan sığır veya domuz kaynaklıdır ve sentetik sürfaktandan farklı olarak SP-B ve SP-C proteinlerini içerir. Sentetik sürfaktan ise daha ucuzdur, bol miktarda üretilir ama ya hiç sürfaktan proteini içermez ya da bazı preparatlarında rekombinant SP-C (rSP-C) bulunabilir. rSP-C, insan SP-C'nin protein yapısında ufak değişiklikleri olan bir analogudur. Doğal sürfaktan arterial oksijenizasyonu arttırmada ve alveoler stabilizasyonu sağlamada sentetik sürfaktandan daha etkilidir ve serum proteinleri ile diğer inflamatuvar mediatörlerin inhibitör etkilerinden daha az etkilenir. Aynı zamanda mortalite oranının doğal sürfaktan verilen hastalarda sentetik sürfaktan verilenlere daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle doğal sürfaktan içeren preparatların kullanımı önerilmektedir. Domuz ve sığır kaynaklı sürfaktan preparatlarını karşılaştıran çalışmalar da vardır. Ancak birbirlerine üstünlükleri net olarak gösterilememiştir.

Eksojen sürfaktanın dozu, ALI/ARDS akciğerinde bulunan bütün inhibitörlerin etkisini geri çevirebilecek miktarda olmalıdır. 1 mg plazma proteininin inhibitör etkisinin üstesinden gelebilmek için 1 mg sürfaktana gereksinim olduğu tahmin edilmektedir. Bazı olgularda sürfaktan dozunu tekrar etmek gerekebilir. Gregory ve arkadaşları, sürfaktanı dört farklı dozda kullanmışlar ve oksijenizasyonun en

fazla arttığı, ventilatör desteğine en az gereksinim olan ve mortalitenin en düşük olduğu dozu, 100mg/kg (4-8 doz, toplam 400-800 mg/kg) olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kesecioğlu ve arkadaşları da üç doz sürfaktan alan hastaların mortalite oranının tek doz alan hastalara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Sürfaktanın hastalara aerolizasyon, bronkoskopik veya direk intratrakeal yollarla verilebilir. Aerolizasyon yolu ile radyolojik olarak işaretli sürfaktanın sadece %4.5'nin akciğerlere ulaştığı gösterilmiştir. Bu sonuç, aerolizasyon yolu ile sürfaktan verilen çalışmalarda verilen sürfaktanın çok az bir kısmının akciğerlere ulaştığı anlamına gelmektedir. Aerolizasyon tercih edilen bir yöntem olmamalıdır. Bronkoskopik yöntem havayollarının temizlenmesine de olanak vermesi ve her akciğer segmentine selektif olarak sürfaktan verilebilmesi nedeniyle tercih edilebilir. Ancak işlemin uzun sürmesi özellikle stabil olmayan hipoksemik hastalar için önemli bir dezavantajdır. En sık kullanılan yöntem ise sürfaktanın bolus şeklinde trakea içine verilmesidir. Bu işlem ya endotrakeal tüp içinden bir kateter geçirilerek veya enjektör direk endotrakeal tüpün ucuna takılarak yapılabilir. Her iki tekniğin de güvenli, etkili ve kısa sürede uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Sürfaktanın bolus şeklinde verilmesinin akciğerlere verilen sıvı hacmi nedeniyle sorun olabileceği düşünülse de, verilen sıvının hızla emildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın önemli olan yeterli miktarda sürfaktanın verilmesi ve verilen sürfaktanın mümkün olan en geniş alveol yüzeyine ulaşmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2009;94:78-83.
2. Kesecioğlu J, Haitsma J. Surfactant therapy in adults with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care 2006; 12:55-60
3. Been JV, Zimmermann LJI. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in neonatology and paediatrics. Eur J Pediatr 2007; 166:889-899.
4. Haitsma JJ, Papadakis PJ, Lachmann B. Surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Cur Opin Crit Care 2004; 10:18-22.
5. Kesecioğlu J, Schultz MJ, Maas JJ, et al. Treatment of acute lung injury and ARDS with surfactant is safe. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:A349
6. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1309-1315.
7. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al. Effect of exogenous surfactant(calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293:470-476.
8. Ventre K, Haroon M, Davison C (2006) Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. Cochrane Database Syst Rev3:CD005150

9. Herting E, Moller O, Schiffmann JH, Robertson B Surfactant improves oxygenation in infants and children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2002; 91(11):1174–1178
10. Moller JC, Schaible T, Roll C, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2003; 29(3):437–446
11. Marraro GA, Luchetti M, Galassini EM, Abbiati G. Natural surfactant supplementation in ARDS in paediatric age. *Minerva Anestesiol* 1999;65(5 Suppl 1):92–97
12. Czaja AS. A critical appraisal of a randomized controlled trial: Willson et al: Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury (*JAMA* 2005, 293:470–476). *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(1):50–53
13. Kneyber MC, Plötz FB, Kimpen JL. Bench-to-bedside review: Paediatric viral lower respiratory tract disease necessitating mechanical ventilation-should we use exogenous surfactant? *Crit Care* 2005;9:550-555.
14. Duffett M, Choong K, Ng V, et al. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2007;11(3):R66.