

AKUT AKCİĞER HASARINDA (ARDS) SÜRFAKTAN, STEROİD ve NİTRİK OKSİT KULLANIMI

Dr. Ali Ertuğ Arslanköylü

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin

SÜRFAKTAN

Akut akciğer hasarında sürfaktanın sentez, sekresyon ve geri alımının bozulması, distal hava yollarında yeteri kadar fonksiyonel sürfaktan kalmamasına yol açmaktadır. Sürfaktan aynı zamanda alveol içindeki proteinden zengin ödem sıvısındaki inhibitörler tarafından inhibe edilir ve lipaz ve proteazlar tarafından parçalanır.

Sürfaktanın yapısı fosfolipidler (%85-90), nötral lipidler (%4-7) ve en az 4 özgül sürfaktan proteininden (%6-8) (SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) oluşmaktadır. SP-A, sürfaktanın 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, sürfaktan tabakasının parçalanmasına yol açacak sürfaktan dışı proteinlerle kontamine olmasını önler. SP-A ve SP-D'nin ise akciğerin enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında rolleri vardır.

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

Yenidoğanlarda başarıyla kullanılması nedeniyle sürfaktan, 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 sürfaktan kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Pediatrik ARDS veya ALI hastalarında sürfaktanın oksijenizasyonu akut olarak düzelttiği gösterilmiştir. Yapılan ilk randomize kontrollü çalışmada sürfaktanın oksijenizasyon dışında prognoza ek katkısı saptanmamıştır. Solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise sürfaktanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada sürfaktanın 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. Direk 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.

Günümüzde çocuklarda akut solunum yetmezliğinde sürfaktan tedavisi rutin olarak önerilmemekle birlikte, özellikle seçilmiş olgularda sürfaktan tedavisinin uygulanabileceği

söylenmektedir. Ancak rutin kullanımı için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Sürfaktan tedavisi uygulanılacak 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. Sürfaktan tipleri ve dozları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo. 1 Sürfaktan tipleri, özellikleri ve dozları

| Jenerik isim | Farmakolojik isim | Kaynak | Fosfolipid (mg/ml) | Sürfaktan proteinleri | Doz (mg/kg) | Doz hacmi | Saklama | Menşei |
|----------------|-------------------|--------|--------------------|-----------------------|-------------|-----------|---------|---------|
| Beractant | Survanta | Sığır | 25 (%50 DPPC) | SP-B, SP-C | 100 | 4 ml/kg | +2,+8 | ABD |
| Calfactant | Infasurf | Sığır | 35 (%74 DPPC) | SP-B, SP-C | 100 | 3 ml/kg | +2,+8 | ABD |
| Poractant alfa | Curosurf | Domuz | 80 (%70 DPPC) | SP-B, SP-C | 100-200 | 1.25-2.5 | +2,+8 | İtalya |
| Bovactant | Alveofact | Sığır | 50 | SP-B, SP-C | 50-100 | 1-2 ml/kg | Kuru | Almanya |
| BLES | bLES | Sığır | 27 | SP-B, SP-C | 135 | 5 ml/kg | +2,+8 | Kanada |

DPPC, dipalmitoylfosfatidilkolin; SP-B, sürfaktan protein B; SP-C, sürfaktan protein C.

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.

STEROİD

ARDS patogenezinin temelini hücrel ve endotelial hasara karşı oluşan non-spesifik, şiddetli proinflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bu proinflamatuvar yanıt ARDS'nin erken eksufadif fazı sırasında oluşmaktadır. Teorik olarak kortikosteroidler steroid duyarlı proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ekspresyonunu baskılayarak ve anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-10) transkripsiyonunu arttırarak faydalı olabilir. Ancak ARDS riski olan hastalara koruyucu olarak kısa süreli yüksek doz steroid verilerek yapılan çalışmalarda hiçbir yarar saptanamadığı gibi muhtemelen artan enfeksiyonlar nedeniyle mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. ARDS'nin erken fazında kortikosteroidlerin etkisini araştıran ilk çalışmada kısa süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımının olumlu bir etkisi saptanmamıştır. Meduri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ARDS'nin erken evresinde düşük doz kortikosteroid verilmesi ile akciğer fonksiyonlarında 7 gün içinde anlamlı iyileşme ile birlikte mortalitenin azaldığı, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresinin kısaldığı azaldığı gösterilmiştir. İkinci çalışmada, hem belirgin immünsupresif etki oluşturmayacak kadar düşük dozda steroid verilmesi hem de tedavinin azaltılarak kesilmesi ile steroidin erken kesilmesi sonucu tedavi etkinliğinin kaybolmasının önüne geçilmesinin; kortikosteroid tedavisinin etkili olmasına yol açtığı düşünülmektedir.

Geç evre ARDS'de (7 gün sonrası) yapılan bir çalışmada düşük doz steroid tedavisinin akciğer hasarı skorunda iyileşme ile birlikte çoklu organ yetmezliği skoru ve mortalite oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak ARDS çalışma grubunun geç evre ARDS hastalarında yaptığı Faz III çalışmada ise mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesinde kalma sürelerinin kısılmasına rağmen; 60 ve 180. gün mortalite oranlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada ARDS'nin başlangıcından 14 gün ve sonrasında metilprednizolon tedavisi başlananlarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde çocuk ARDS olgularında steroidlerin rutin kullanılması için yeterli kanıt yoktur. ARDS tedavisinde kortikosteroidlerin etkisini göstermek için daha büyük randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Bugün sahip olduğumuz bilgiler ışığında koruyucu olarak steroidlerin kullanılması endike değildir. Ancak düşük doz steroidlerin (1-2 mg/kg metilprednizolon) ağır ARDS'nin erken evresinde bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Ancak dozun nasıl titre edileceği veya tedaviye ne kadar süre devam edileceği hala belirsizliğini korumaktadır. Steroid kullanımı sırasında ventilatörden ayrılmayı geciktirecek miyopatiyi önlemek için nöromusküler blokaj yapılmamalı ve düzenli olarak enfeksiyon sürveyans kontrolleri yapılmalıdır. ARDS'nin başlangıcından 14 gün ve sonrası kortikosteroid tedavisinin başlaması ise önerilmemektedir.

NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO), inhalasyon yolu ile verilebilen endojen bir vazodilatördür. NO guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini arttırır ve vasküler ve bronşial düz kaslardaki damarlarda vazodilatasyon oluşturur. İn hale nitrik oksitin (İNO), klinik kullanımı 1991 yılında başlamıştır. İNO'nin iyi havalanan akciğer dokularında seçici pulmoner vazodilatasyon yapma, ventilasyon-perfüzyon bozukluğunu iyileştirme ve ARDS'de görülen artmış pulmoner vasküler direnci ve pulmoner hipertansiyonu azaltma özelliği vardır. Pulmoner arter basıncındaki düşme ve intrapulmoner şantların azalması İNO

tedavisinde ilk 40 dk içinde ortaya çıkmaktadır. İNO aynı zamanda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu arttırarak ve sağ end-sistolik volümü azaltarak akut kor pulmonale gelişmesini önlemektedir.

İNO'nun yarılanma ömrü 3-5 saniyedir ve hemoglobin ile temas ettiğinde hızla inaktive olur. Bu nedenle vazodilatör etkisi iyi ventile olan akciğer alanları ile sınırlıdır. İNO superoksit varlığında hızla nitrojen dioksit, peroksinitrit ve nitrotirozin gibi aktif metabolitlerine dönüştürülür. Sitotoksik bir serbest radikal olan İNO'ye sistemik maruziyet veya yıkım ürünlerinin birikmesi diğer serbest radikallerin oluşmasına neden olarak akciğer hasarı, surfaktan fonksiyonunda bozulma ve dolaşım yetmezliğine yol açar. NO, alveolar makrofajlardan sitokin salınımını modifiye ederek immuniniteyi de etkiler ve 40 ppm ve daha yüksek dozlarda hemoglobinle yüksek affinitede bağlanarak methemoglobin oluşturur. İNO, inhalasyon esnasında akciğerlerden geçen trombositlerin içindeki cGMP'yi arttırarak ADP ve kollajenin indüklediği platelet agrasyonu inhibe eder. Bu durum dozla ilişkisiz olarak kanama zamanında uzamaya yol açmaktadır.

İNO ağır hipoksemik ARDS hastalarında kurtarma tedavisi olarak birçok merkezde uygulanmaktadır. İNO verilen hastaların büyük çoğunluğunda oksijenizasyonda artış gözlenmekte ancak bu etki 72 saatten daha kısa süren geçici bir iyileşmeye neden olmaktadır. Bununla birlikte İNO'nun klinik etkinliğinin olmadığını ve yan etki riskinin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Konuyla ilgili 1303 hastanın alındığı toplam 14 çalışmayı içeren bir derlemede İNO'nun mortalite üzerine bir olumlu etkisi bulunmamıştır ve erişkinlerde böbrek yetmezliği riskini arttırdığı gösterilmiştir. Geçici oksijenizasyon artışı ise sadece ilk 24 saatte gözlenmiştir.

Günümüzde İNO'nun ARDS hastalarında kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Oksijenizasyonda gözlenen iyileşmelere rağmen İNO'nun mortalite ve diğer klinik parametreler üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Değişik hasta alt grupları ve uygulama süresinin de prognoza bir etkisi bulunmamıştır. Ancak bu konuda çocuklarda henüz yeterli çalışma olmadığından İNO tedavisini kesin olarak reddetmeden önce geniş katımlı randomize çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2009;94:78-83.
2. Kesecioglu 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 LJ. 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. Kesecioglu 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 Rev*3: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. Borman KR, Snyder WH 3rd, Weigelt JA. Early steroid therapy for respiratory failure *Arch Surg.* 1985 May;120(5):536-40
13. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1987 Dec;92(6):1032-6. Erratum in: *Chest* 1988 Aug;94(2):448.
14. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock *Am Rev Respir Dis.* 1988 Jul;138(1):62-8.
15. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987 Dec 17;317(25):1565-70
16. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, Gibson M, Umberger R. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007 Apr;131(4):954-63
17. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):159-65.
18. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1671-84
19. Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J.* 2011 Sep;87(1031):612-22.
20. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7):CD002787
21. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333(6174):664–6
22. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 2008;75(3):288–95.
23. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress

- syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Critical Care Medicine* 1998;26(1): 15–23.
24. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 1993;328(6): 399–405.
 25. Fierobe L, Brunet F, Dhainaut JF, Monchi M, Belghith M, Mira JP, et al. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adult respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151(5):1414–9.
 26. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *The American Journal of Physiology* 1995;268(5 Pt 1): L699–722.
 27. Thomassen MJ, Buhrow LT, Connors MJ, Kaneko FT, Erzurum SC, Kavuru MS. Nitric oxide inhibits inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1997;17(3):279–83.
 28. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7597):779.
 29. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a metaanalysis. *Anesthesia and Analgesia* 2003;97(4):989–98.