

Akciğer surfaktanı ve fizyolojik önemi

Cem Şeref Bediz, Hızır Kılıçarslan, H. Serdar Gergerlioğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Alveoler surfaktanın yapısı ve akciğer fonksiyonlarına etkileri yeni bilgiler ışığında gözden geçirildi. **Ana Bulgular:** Bu madde başlıca protein ve fosfolipid fraksiyonlarından oluşur. Fosfolipidler bipolar özellikleri nedeniyle yüzey kısımlarda miçeller ve lameller şeklinde tabakalar oluştururlar. Yüzel gerilimini düşürme fonksiyonunu bu oluşumlar sağlar. Proteinler surfaktan tabakasını hazırlayan tübüler miyelin yapısını oluşturur ve surfaktan metabolizmasını düzenler. Surfaktan akciğer savunma mekanizmalarında ve lokal immunomodülasyonda da rol oynar. **Sonuç:** Değişik akciğer hastalıklarında ve hava yollarındaki çeşitli çevresel etkilere karşı savunmada surfaktanın rolü giderek dikkati çekmektedir.

Anahtar kelimeler: Surfaktan, akciğer hastalıkları, surfaktan proteinleri, fosfolipitler

Pulmonary surfactant and its physiological importance

Objective: The structure of alveolar surfactant and its effects on pulmonary function were reviewed in the light of the recent studies. **Major findings:** The surfactant composes of mainly protein and phospholipid fractions. Due to their bipolar properties, phospholipids form layers including micelles and lamellar bodies at the air surface of alveolus. These layers reduce surface tension in alveolus. Proteins construct the tubular myelin which help the formation of surfactant and control of its metabolism. Surfactant also has an important role in pulmonary defense mechanisms and local immunomodulation. **Conclusion:** The importance of surfactant in various pulmonary diseases and its role in defense of airways against to environmental hazards are getting attention incrementally.

Key words: Surfactant, pulmonary diseases, surfactant proteins, phospholipids

Genel Tıp Derg 1998;8(4):165-71.

Akciğer surfaktanı

Akciğer surfaktanı alveoler Tip II hücrelerden sentez edilip salınan, alveoler membranın önemli bir komponentidir. Alveoler hava boşluğunda yüzey gerilimini bir dereceye kadar azaltarak akciğer periferinde uygun ventilasyonu sağlar (1). İlk olarak 1929'da Von Neergard hava-sıvı yüzeyinde hesaplanan yüzey geriliminin, ekspirasyon sonunda alveolleri kollabe ederek atelektaziye neden olacak

kadar büyük olduğunu bulmuş ve normal akciğer ventilasyonu için gerekli olan düşük alveoler yüzey gerilimini sağlayabilen bir ajanın varlığından söz etmiştir (2). Bundan sonraki 30 yılda Pattle ve Clements akciğer örneklerinde ve akciğer ödem sıvısında yüzey gerilimini dramatik olarak düşüren bir madde bulmuşlardır (1). 1959'da Hiyalen membran hastalığında surfaktan eksikliğinin rolü dikkatleri çekmiş, böylece surfaktan araştırmaları klinik açıdan önem kazanmıştır (2).

Son 30 yılı aşkın sürede surfaktanın tam yapısı ve surfaktan proteinlerinin genetik kodları öğrenilmiş ve değişik surfaktan ürünleri yapılmıştır. Ayrıca surfaktanın normal akciğer fonksiyonlarının

Haberleşme adresi: Dr.Cem Şeref Bediz, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 42080-Konya

Genel Tıp Derg 1998;8(4)

Akciğer surfaktanı ve fizyolojik önemi-Bediz ve ark

idamesinden başka fonksiyonlarının da olduğu öğrenilmiştir. Bunlar arasında belki de en önemlisi surfaktanın akciğer savunma mekanizmalarında ve lokal immunomodülasyonda önemli rol oynamasıdır (3-8). Bu nedenle değişik akciğer hastalıklarında ve hava yollarındaki çeşitli çevresel etkilere karşı savunmada surfaktanın rolü giderek dikkati çekmektedir (5).

Surfaktanın içeriği: Surfaktan lipid ve proteinden oluşan kompleks bir karışımdır (6,9-11). Lipid ve protein fraksiyonlarının her ikisinde de karbonhidrat komponentleri bulunmuştur (10,12). Surfaktan kompozisyonu hakkındaki bilgiler akciğer lavajı analizleri (BAL) ile elde edilmiştir. Lavaj örnekleri hücre membranından kopan lipidler veya hava yolu epitel hücreleri tarafından sekrete edilen lipidler gibi surfaktan kökenli olmayan lipidler ile kolayca kontamine olabileceğinden, literatürde surfaktan fraksiyonlarının oranları farklı bildirilmektedir (9,11,12).

Surfaktan lipidleri: Surfaktanın esas komponentleridir, % 80-90'ını oluştururlar. Lipid fraksiyonunun % 90'ı fosfolipid karışımından % 10'luk kısmı ise başlıca kolesterolden meydana gelir. Ana fosfolipid komponentleri fosfotidil kolin (PC % 60-70), fosfotidil gliserol (PG % 5-10), fosfotidil etanolamin (PE % 5-10), fosfotidil inositol (PI) ve fosfotidil serin (PS)'dir (PI+PS: % 3-6) (1-3,5,9,13). Kolesterol Tip II hücrelerindeki endojen kolesterolden çok, sirkülasyondaki LDL ve HDL'den kaynaklanmaktadır (1). Fosfolipidler hidrofobik ve hidrofilik özellikleri nedeniyle yüzey kısımlarda miçeller ve lameller şeklinde tabakalar oluşturur. Yüzey gerilimini düşürme fonksiyonunu bu oluşumlar sağlar (9,14). İnsan akciğerindeki fosfolipidlerin hiçbiri surfaktana özgü değildir. Ancak diğer organlardaki fosfolipid dağılımının tersine, surfaktandaki PC ve PG konsantrasyonları rölatif olarak daha fazladır (14). Fosfatidil gliserol sadece gebeliğin geç dönemlerinde fetal akciğerde saptanabilir ve akciğer gelişiminin göstergesi olarak kullanılır. PG tek başına alveoler yüzey gerilimini düşüremez (2).

Fosfotidil kolinin yağ asitlerinin normal koşullarda yaklaşık % 70'i doymuş haldedir. En yaygın olarak doymuş halde bulunan palmitik asittir. Dipalmitil fosfotidilkolin (DPPC) PC'in bir çeşididir ve yüzey gerilimini azaltan esas surfaktan bileşenidir (9).

Surfaktan proteinleri: Tüm surfaktanın yaklaşık % 10'u proteindir. Bu oranın % 80'ini serum proteinleri % 20'sini surfaktana spesifik proteinler oluşturur (9,13,15-17). Dört tane surfaktana spesifik protein tanımlanmıştır. İlk üçü SP-A, SP-B, SP-C olarak isimlendirilir (4,10,18). Son zamanlarda SP-D adlı bir protein daha tanımlanmıştır (5,10,13,17,18).

SP-A: İlk önce tanımlanan ve izole edilen surfaktan proteindir. Molekül ağırlığı 28'den 36 kDa'a kadar olan izoformları saptanmıştır (4,10,17). Aminoterminal ucundaki kollajene benzer bölge protein alt gruplarıyla etkileşir (9,10,18). SP-A, kompleman Iq (Clq) ile homolog bir yapıya sahiptir. SP-A'nın lipidlere ve karbonhidratlara bağlanma eğilimi fazladır. Bu özelliği nedeniyle surfaktan dönüşüm ve metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. En az bir tane düşük molekül ağırlıklı surfaktan proteini ile beraber (SP-B, SP-C) fosfolipidlerin hava-sıvı mesafesine adsorbsiyonunu artırır (17). Bu şekilde tübüler miyelin denilen alveoler surfaktan tabakası hazırlayıcısının şekillenmesinde önemli rol oynar (3,4). SP-A yüzey gerilimine etkisinden başka fonksiyonları olan tek surfaktan proteindir. Clq'ya yapısal olarak benzemesine dayanılarak SP-A varlığında opsonizasyonun ve fagositozun arttığı bulunmuştur (3,4,19). SP-A alveoler makrofajlarda oksijen radikallerinin üretimini uyararak distal hava yollarında bakterilerin temizlenmesine katkıda bulunur (3). Konsantrasyona bağlı olarak SP-A makrofaj göçünü de artırır (4). Bütün bunlar surfaktanın akciğerin lokal savunma mekanizmalarında önemli rol oynadığını göstermektedir. SP-A'nın diğer muhtemel fonksiyonu alveoler surfaktan konsantrasyonunu düzenlemesidir. İn vitro olarak SP-A, Tip II hücrelerden fosfotidilkolin sekresyonunu inhibe eder ve surfaktan lipidlerinin geri alımını artırır (10). Her ne kadar SP-A'nın başlıca kaynağı Alveoler Tip II hücreleri ise de, immunositokimyasal çalışmalarla silyasız bronşiyal hücrelerde ve makrofajlarda da SP-A tespit edilmiştir (1,4,8). SP-A fagositoz sonucunda makrofajlar içinde bulunuyor olabilir; çünkü SP-A fagozom içinde lokalize edilmiştir (1,4,20). Primer akciğer adenokarsinomlu hastaların plevral sıvısında SP-A mRNA'sı saptanmasının primer akciğer adenokarsinomunun teşhisinde faydalı olabileceği kabul edilmektedir (8). Glukokortikoidler, epidermal büyüme faktörü, T₃ ve cAMP SP-A seviyesini artırır

(1,9). Bazı deneysel koşullarda ise glukokortikoidler SP-A seviyesini deprese eder (9). Glukokortikoidlerin bu zıt etkilerinin nedeni henüz anlaşılammıştır.

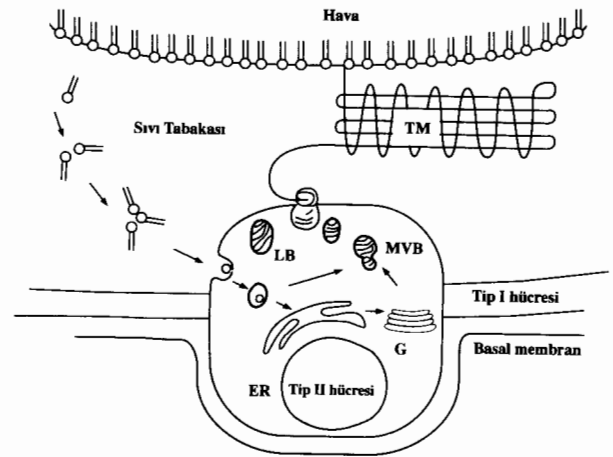
SP-B: Molekül ağırlığı yaklaşık 8 kDa olan küçük bir proteindir. Çok fazla hidrofobik olmasına rağmen sıvı ortamlarda bir dereceye kadar eriyebilir haldedir. Bilinen bir immunmodülatör fonksiyonu olmamasına rağmen SP-B'nin alveoler yüzeyde optimal fonksiyona sahip ve stabil bir surfaktan tabakası oluşturmada anahtar bir protein olduğu görülür. Ayrıca SP-B, SP-A ile beraber tübüler miyelin oluşturmada rol oynar (10,15,16,18). Konjenital alveoler proteinozis (CAP) denilen hastalıkta SP-B eksikliğine rastlanır. Otozomal resesif geçen bu hastalık homozigot olan yeni doğanlarda solunum sıkıntısı sendromu gibi progressif bir şekilde akciğer yetmezliği gelişmesine neden olur (21,22).

SP-C: Molekül ağırlığı yaklaşık 5 kDa olan çok küçük bir proteindir. Hidrofobik bir aminoasit olan valin çok fazla bulunduğu için aşırı derecede hidrofobiktir (3). SP-C, SP-B ile beraber alveoler surfaktan tabakasının oluşumunu ve stabilizasyonunu sağlar (3,10,18). SP-C'nin moleküler yapısının ve birçok özelliğinin SP-B'den farklı olması surfaktan kompleksi içinde bu iki proteinin rollerinin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de SP-B yüzey geriliminin azaltılmasını etkili bir şekilde desteklerken SP-C fosfolipid adsorbsiyonundan primer sorumlu surfaktan proteindir (2). CAP'li hastalarda SP-A ve SP-C'nin miktarı artar ve doku dağılımı bozulur (21,22).

SP-D: SP-D son zamanda bildirilen ve Tip II hücrelerde kollajenöz glikoproteinden sentezlenen bir proteindir. Bu proteinin gerçek bir surfaktan proteini mi, yoksa surfaktan yolundan bağımsız sentezlenen ve sadece fonksiyonel olarak surfaktan kompleksi ile beraber bulunan bir protein mi olduğu henüz netleşmemiştir (2). Alveoler lokal savunmada rol alarak opsonin gibi fonksiyon gördüğü tahmin edilmektedir (3,13). Ayrıca SP-D'nin, SP-A'nın Tip II hücrelerinden fosfolipid sekresyonu üzerine inhibitör etkilerini önlediği öne sürülmektedir (2).

Surfaktanın morfolojik yapısı: Surfaktan salgılayan Tip II hücreleri alveoler yüzeyin % 5'inden az bir kısmını kaplar. Surfaktanın Tip II hücreleri haricinde başka hücrelerden de (örneğin

Clara hücreleri, hatta epitel hücreleri) sentez edilip salındığı öne sürülmektedir (2). Surfaktan bileşenleri endoplazmik retikulumda sentez edilip buradan Golgi'ye taşınır (Şekil). Bu taşınmada lameller cisimciklerin (LB) görev yaptığı bilinmektedir. LB'ler surfaktanın depolandığı ve sekrete edildiği organeldir. Multiveziküler cisim (MVB), LB'ler gibi surfaktan depolar. Araştırmalar MVB ve LB'nin Tip II hücrelerde surfaktan lipidlerin taşınmasında rol aldığını göstermektedir (1,2). Surfaktan LB'den ekzositoz yolu ile salgılanarak alveoler boşluğa atılır. LB burada çözülerek tübüler miyelin denilen ve birbirine paralel tüplerden oluşan dört köşe, kafes benzeri bir yapıya dönüşür. Tübüler miyelin formasyonu için SP-A ve SP-B gereklidir. Tübüler miyelin surfaktan materyalinin bir ara formudur ve hızla hava-sıvı tabakasına adsorbe olur (1,2,9) (Şekil)



Şekil. Tip II hücrelerinde yapılan surfaktanın metabolizması (ER= endoplazmik retikulum, G= Golgi, LB= lameller cisim, MVB= multiveziküler cisim, TM= tübüler miyelin)

Surfaktan salgılanması: Tip II hücrelerine gelen uyarı adenil siklaz, protein kinaz C aktivasyonu, fosfotidilinositol 4,5-difosfatın (PIP₂) parçalanması gibi, ikinci haberci yolları ile hücre içine iletilir. Sonuçta hücre içi serbest Ca⁺² miktarı artar ve surfaktan salgılanması gerçekleşir (13). Glukokortikoidler, cAMP, östrojen, tiroid hormonları, adrenerjik uyarılar, prostoglandinler, derin akciğer solunumu surfaktan sekresyonunu artırır (2,21). β-adrenerjik ajanların doğrudan uyarımı ile surfaktan sekresyonu olur (13). Bunlara ek olarak,

kalsiyum iyonoforlar (sitozolik kalsiyumu artırır), forbol ester (protein kinaz C'yi aktive eder), lökotrienler ve adenozin nükleotidler gibi farmakolojik ajanlar da sekresyonu artırır. Fakat invitro olarak etkileri gösterilen bu ajanların akciğerdeki fizyolojik surfaktan salınımına etkileri henüz bilinmemektedir (1). Alveollerin innervasyonu yeterli olmadığından Tip II hücrelerde görülen uyarıcı etkilerden dolaşımdaki katekolaminlerin sorumlu olabileceği sanılmaktadır (1,13). Deneysel çalışmalarda akciğerin yüksek volümlerle şişirilmesi ve artmış ventilasyon hızı surfaktan sekresyonunu artırırken, β bloker ajanlar ve SP-A inhibitör etki gösterir (1,2,13). Hiperventilasyon solunumsal alkalozu neden olarak surfaktan salgısını artırır (13). Surfaktan SP-A'ya bağlı bir feedback inhibitör mekanizma ile kendi metabolizması üzerinde regülatör rol oynamaktadır.

Surfaktanın akıbeti: Surfaktan fosfolipidlerinin yarılanma zamanının 15 ila 30 saat arasında olduğu bildirilmiştir (23). Sekrete edilen surfaktan materyalinin akıbetini 5 mekanizma tayin etmektedir:

- 1-Alveol içinde katabolizma
- 2-Alveoler makrofajlar ile fagositoz
- 3-Mukosilyer iletim ile taşınma
- 4-Tip II hücrelerin içine geri alınma
- 5-Diğer dokular etrafına dağıtılma

Surfaktan Tip II hücrelerince tekrar alınıp LB'ler içinde birleştirilerek, muhtemelen geri salınır. Bu döngüye giren surfaktanın oranı yaş ile değişir. Bir miktar surfaktan ise tekrar kullanılmaz ve yıkılır. Tip II hücreleri surfaktan lipidlerini yıkar ve bu yıkım ürünleri yeni lipidlerin sentezi için kullanılır. Alveoler makrofajlar da surfaktan komponentlerini yıkabilir (9,13). Doğumda alveoler surfaktan havuzunda büyük bir artış olur. Bu artış spontan doğumda daha fazladır. Doğum ağrılarına eşlik eden katekolamin seviyesindeki yükselme ve akciğer genişlemesi bu artışın nedeni olabilir (9). Hücre içindeki ve özellikle LB'lerdeki surfaktan havuzunun büyüklüğünü tam olarak tahmin etmek zordur; fakat hücre içi surfaktan rezervlerinin çok büyük olmadığına dair bilgiler vardır (9,21). Surfaktan salınımı ve temizlenmesi arasında bir denge vardır ve bu dengeyi sağlayan surfaktan döngüsü çok hızlıdır.

Alveoler surfaktan havuzunun her saatte en az % 10'unun salındığı bildirilmektedir (9,17).

Surfaktan bileşenlerinin fonksiyonları

1-Yüzey geriliminin azaltılması: Surfaktanın en iyi bilinen fonksiyonudur. Surfaktan içinde yüzey gerilimini düşüren en önemli komponent PC'dir (21,24). PC'nin 3 karbon atomundan oluşan bir omurgası ve ilk iki karbon atomuna bağlı esterifiye edilmiş uzun zincirli nonpolar yağ asidi vardır. Fosforil kolin polardır ve 3. karbon atomuna bağlanır. PC molekülünün 2 adet doymuş veya düz zincirli yağ asidi içermesi (1. ve 2. karbon pozisyonunda) ona özel bir yapı kazandırır. PC molekülünün (özellikle DPPC) hidrofilik kısımları (kolin) alveoler yüzeyin sıvı fazı içinde iken, hidrofobik kısımları (palmitik asit) paralel olarak dizilerek alveoler hava içine doğru uzanır (1,24). Böylece DPPC sıvı tabakadaki moleküller arası çekim gücü nedeniyle sıkı bir şekilde paketlenir. Bununla beraber ekspirasyon boyunca görülen baskı, dıştaki doymamış lipidleri ve proteinleri sıkıştırıp DPPC'den zengin tek katlı bir film tabaka oluşturur. Bu tabaka, surfaktanı oluşturan moleküllerin birbirini itebilme özelliğinden dolayı yüzey gerilimini düşürür (24,25). Ekspirasyon sırasında bu moleküller birbirine daha fazla yaklaşır ve aralarındaki itme gücü daha da artar (6,11,25,26). Buna bağlı olarak küçük alveollerde daha yüksek olan yüzey gerilimi ventilasyon için elverişli seviyelere kadar düşürülür; böylece alveoler kollaps ve atelettazi önlenir (24-26).

2- Akciğer savunması: Surfaktan 4 değişik yolla akciğer savunma mekanizmasına ve lokal immunmodülasyona katkıda bulunur.

-Nonspesifik savunma mekanizmalarının desteklenmesi

-Surfaktan komponentlerinin doğrudan bakterisidal yapısı

-Lenfositler üzerine immunmodülatör etkisi

-Alveoler çevredeki makrofaj aktivitesinin artırılması

Surfaktanın alveol ve bronşlardaki sıvının bir parçası olması, mikroorganizmaların adezyon ve invazyonuna karşı nonspesifik bir bariyer gibi etki gösterdiğini düşündürmektedir (2). Ayrıca surfaktanın antioksidan aktivitesi vardır ve toksik

oksijen radikallerinin temizlenmesiyle alveoler epitelin korunmasına katkıda bulunur (27). Sürfaktanın antibakteriyel özelliğinin olabileceğine dair birçok bilgi rapor edilmiştir (2). Sıçan alveoler membran materyalinde bakterisidal surfaktan komponenti olabilecek uzun zincirli serbest yağ asitleri saptanmış ve bunların invitro olarak pnömokoklara karşı antibiyotik etkisinin bulunduğu belirtilmiştir (28). Bununla beraber BAL ile elde edilen insan alveoler membran materyalinde pnömokok veya H. influenza'ya karşı gelişen bir antibakteriyel etki tanımlanmamıştır (28). Sürfaktan değişik stimülasyonlara karşı lenfositlerin proliferatif cevabını ve aktivasyonunu baskılar (5,6). Bu baskılayıcı immunregülatör etkiden surfaktan lipidlerinden PC, PG ve PI'ün sorumlu olduğu gösterilmiştir (29). Sürfaktan etkilerini sadece istirahatteki lenfositler veya erken evredeki lenfosit aktivasyonu üzerinde gösterir; aktive olmuş lenfositler ise etkilenmez (5). Sürfaktan materyali kültür ortamından çıkarılsa bile supresyonun geri dönmediği görülür. Sürfaktanın inhibitör etkileri lenfositlerin proliferasyon, diferansiyasyon, immunglobülin üretme ve natural killer aktivite gibi etkilerini de kapsar (2,5,30). Araştırmalar (1,19) surfaktanın akciğerde monosit üretimini ve migrasyonunu artırmada rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca surfaktan makrofajların tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini de artırabilir (2). Normal akciğer savunma mekanizmaları henüz kesin olarak saptanmamıştır. Muhtemelen makrofajların uyarılması SP-A bağlayan bir makrofaj reseptörü aracılığı ile olmaktadır. Bu spesifik bağlanma ve SP-A'nın makrofajlarca içeriye alınması elektron mikroskopu ile gösterilmiştir. SP-A'nın yapısal olarak C1q'ya benzemesi bu iki materyalin makrofaj üzerindeki reseptörlerinin de aynı olabileceğini düşündürmektedir (2,19).

Sürfaktan ve akciğer toksik ajanlar: Sürfaktan alveoler boşluğa ulaşan gazlara ve inhale edilen partiküllere karşı oluşan ilk savunma basamağıdır. Mekanik bariyer oluşturma etkilerinden başka muhtemelen makrofaj aktivitesini artırarak veya oksidan gazlara karşı antioksidan etki göstererek yabancı partiküllerin eliminasyonunda da aktif rol oynar (2,27). Sürfaktan sisteminin kendisi de inhale edilen partiküllerden ve gazlardan zarar görebilir. Çok agresif bir oksidan olan ozon, surfaktan metabolizması ve sekresyonunda değişikliklere

neden olur. Ozona benzer toksisite gösteren nitrojen dioksit de lipid otooksidasyonuna neden olarak surfaktan sentez kapasitesini azaltır (1). Yoğun bakım ünitelerinde yüksek doz mekanik oksijen ventilasyonu ile ortaya çıkan oksijen toksisitesinde serbest oksijen radikalleri surfaktan komponentlerinin seviyesinin değişmesine ve fosfolipid oranlarında bazı değişikliklere neden olmaktadır. İnvitro çalışmalarda (2,7) sigara içimi ile alınan partiküllerin (gaz fazında olmayan) surfaktanın yüzey film tabakası ile etkileştiği ve maksimum yüzey alanını azaltarak aktif yapıyı değiştirdiği tespit edilmiştir. Sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların akciğer lavajlarında surfaktan materyalinde azalma ve Tip II hücrelerinde progresif hasar saptanmıştır. Bu baskılanmanın özellikle partikül fazındaki bileşikler tarafından yönlendirildiği bildirilmektedir (5,7). Sürekli olarak maruz kalınan tozlar, özellikle yüksek fibrojenik potansiyeli olanlar, surfaktan üretimini uyarır. Silika tozları Tip II hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazinin de eşlik ettiği surfaktan fosfolipidleri ve SP-A içeriğinde artışa ve SP-D birikimine neden olur (31,32). Sürfaktan bileşenlerindeki düzensiz artışların da surfaktan fonksiyonlarına olumsuz etki edebileceği bildirilmektedir (2,31).

Sürfaktan ve akciğer hastalıkları

Yetişkin tip solunum sıkıntısı sendromu (ARDS): Şiddetli travma, büyük operasyonlar, sepsis, akut pankreatit ve aspirasyon pnömonisi sonrasında oluşan akut akciğer hasarı ilerleyici bir solunum yetmezliğine neden olabilir. % 50-60 arasında mortalitesi olan bu olayın patogenezinde surfaktan değişiklikleri önemli rol oynar (2). ARDS'de surfaktan bozukluğuna yol açan en önemli mekanizma alveollere masif sıvı ve protein birikimidir. Ödem sıvısındaki plazma protein derivelere surfaktanı inaktive etme potansiyellerinin olduğu gösterilmiştir (2,24). En önemli problem Tip II hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunun yanı sıra masif protein inaktivasyonundan dolayı fonksiyonel surfaktanın da bozulmasıdır (13,24,33). ARDS'de surfaktan inaktivasyonunun diğer muhtemel mekanizması, surfaktan fosfolipidlerinin pankreatit veya sepsis nedeniyle ortaya çıkan fosfolipaz A₂ ile yıkılmasıdır. Bunlardan başka E. coli endotoksininin de invitro ve invivo olarak surfaktan sentezini azalttığı

bulunmuştur (34,35). Sürfaktan yerine koyma tedavisinin ARDS'de faydalı olduğu, yaşam süresini artırdığı hayvan çalışmaları ve insan vaka raporları ile desteklenmiştir (13,21,25).

İdiopatik akciğer fibrozisi (IPF): Sebebi bilinmeyen, ilerleyici, fibrozisle giden bir akciğer hastalığıdır. Alveoler epitelde hasar ve Tip II hücrelerinde proliferasyon vardır. Histopatolojik fibrozisin şiddetine bağılı olarak surfaktan bileşiklerinde de değışiklikler meydana gelir. Bronkoalveoler lavajda total fosfolipidlerin azaldığı, PG ve DPPC'nin düştüğü, Pl'un ise arttığı bildirilmiştir (22,36). Steroid tedavisi ile PG'deki artışın klinik düzelmeye neden olduğu gözlenmiştir (2).

Pnömoni: Sürfaktan bozukluklarının pnömoni patogeneğinde rol oynayabileceğı veya alveoler enfeksiyon sonucunda surfaktan değışiklikleri görülebileceğı hipotezi dikkat çekmiştir (21,27,33). Ancak surfaktanın pnömonideki rolü hakkındaki bilgiler eksiktir. Bakteriyel pnömonili hastaların bronkoalveoler lavajlarında yağ asidi bileşiminin değıştiğı ve PC oranının azaldığı gözlenmiştir (2,33). Fakat bu fosfolipid değışikliklerinin mutlaka surfaktan bozukluğunu yansıtmayacağı da unutulmamalıdır.

Solum sıkıntısı sendromu (RDS): Alveoler Tip II hücrelerinde sentezlenen ve depolanan surfaktan miktarı gebelik yaşı ile artar (9). Sürfaktan amniyotik sıvıda 28 ile 32. haftalar arasında saptanır ve matür seviyeye genellikle 35. haftadan sonra ulaşır (11,24). Sürfaktan sentezi normal pH'a, sıcaklığa ve perfüzyona bağılıdır. Asfiksi, hipoksemi, akciğer iskemisi ve bunlarla beraber olan hipovolemi, hipotansiyon ve soğuk stresi surfaktan sentezini baskılayabilir. Sürfaktan azalması nedeni ile gelişen alveoler atelektazi, hiyalen membran oluşumu ve interstisyel ödem akciğer kompliyansını azaltır (25). Atelektazi nedeniyle alveoller havalanamaz ve hipoksi ve hiperkapni gelişir. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz kombinasyonu nedeniyle akciğerde arteriyel vazokonstrüksiyon gelişir ve foramen ovale ve ductus arteriozus yoluyla sağdan sola şant artar (24,25). Akciğer kan akımındaki bu azalma surfaktan üreten hücrelerde iskemik hasara neden olur. 32 haftalık veya daha az olan fetuslarda doğumdan 48-72 saat önce anneye deksametazon veya betametazon uygulaması ile RDS'nin mortalite ve morbiditesi

önemli derecede azalır. Prenatal glukokortikoid tedavisi RDS'nin şiddetini ve interventriküler kanama, patent duktus arteriozus, pnömotoraks gibi diğerkomplikasyonların görülme sıklığını azaltır (11). Doğumdan hemen sonra veya ilk 24 saat içinde prematüre bebeklerin trakeasına tek doz surfaktan uygulaması RDS mortalitesini azaltır. Prenatal glukokortikoidler ile postnatal ekzojen surfaktan tedavisi sinerjik etki gösterebilmektedir.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar surfaktanın akciğerler ve dolayısıyla insan hayatı için son derece önemli olduğunu ortaya koymuş ve bilim adamlarını bu konuda ek çalışmalar yapmaya sevk etmiştir.

Kaynaklar

1. Dobbs LG. Pulmonary surfactant. Ann Rev Med 1989;40:431-46.
2. Hamm H, Fabel H, Bartsch W. The surfactant system of the adult lung: Physiology and clinical perspectives. Clin Invest 1992;70:637-57.
3. Weaver TE, Whitsett JA. Function and regulation of expression of pulmonary surfactant-associated proteins. Biochem J 1991;273:249-64.
4. Wright JR, Youmans DC. Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophage. Am J Physiol 1993;264:L338-44.
5. Wilsher LM, Parker DJ, Haslam PL. Immunosuppression by pulmonary surfactant: Mechanisms of action. Thorax 1990;45:3-8.
6. Rich EA. Pulmonary surfactant as a physiologic immunosuppressive agent. J Lab Clin Med 1990;116:4-5.
7. Wirtz HRW, Schmidt M. Acute influence of cigarette smoke on secretion of pulmonary surfactant in rat alveolar type II cells in culture. Eur Respir J 1996;9:24-32.
8. Saitoh H, Shimura S, Fushimi T, Okayama H. Detection of surfactant protein A gene transcript in the cells from pleural effusion for the diagnosis of lung adenocarcinoma. Am J Med 1997;103:400-4.
9. Wright JR, Hawgood S. Pulmonary surfactant metabolism. Clin Chest Med 1989;10:83-93.
10. Masmonteil TL. Pulmonary surfactant proteins. Crit Care Med 1993;21 Suppl:376-9.
11. Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In: Nelson EW, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM editors. Textbook of pediatrics. 15th ed. USA: WB Saunders Co; 1996. p.467-70.
12. Kim KC, Opaskar-Hincman H, Bhaskar KR. Secretions from primary hamster tracheal surface epithelial cells in culture: mucine like glycoproteins, proteoglycans and lipids. Exp Lung Res 1989;15:299-314.
13. Wirtz H, Schmidt M. Ventilation and secretion of pulmonary surfactant. Clin Invest 1992;70:3-13.
14. Perkins WR, Dause RB, Parente RA, Minchey SR, Neuman KC, Gruner SM, et al. Role of lipid polymorphism in pulmonary surfactant. Science 1996;273:330-2.

15. Longo ML, Bisagno AM, Zasadniski JAN, Bruni R, Waring AJ. A function of lung surfactant protein SP-B. *Science* 1993;261:453-6.
16. Cochrane CG, Revak SD. Pulmonary surfactant protein B (SP-B): Structure-function relationships. *Science* 1991; 254:566-8.
17. Strayer DS, Yang S, Jerng HH. Surfactant protein A binding proteins. *J Biol Chem* 1993;268:18679-84.
18. Possmayer F. The role of surfactant associated proteins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:749-52.
19. Tenner AJ, Robinson SL, Borchelt J, Wright JR. Human pulmonary surfactant protein (SP-A), a protein structurally homologous to C1q, can enhance FeR andCR1 mediated phagocytosis. *J Biol Chem* 1989;264:13923-8.
20. Williams MC, Hawgood S, Schank DB, Lewicki J, Phelps MN, Benson B. Monoclonal antibodies to surfactant proteins SP28-36 label canin type II and non-ciliated bronchiolar cells by immunofluorescence. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:399-405.
21. Caminit SP, Young SL. The pulmonary surfactant system. *Hospital Practice* 1991;26:94-100.
22. Calten HR, deMello DE. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Nelson EW, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM editors. *Textbook of pediatrics*. 15th ed. USA: WB Saunders Co; 1996.
23. Hallman M, Epstein BL, Gluck L. Analysis of labeling and clearance of lung surfactant phospholipids in rabbit. *J Clin Invest* 1981;68:742-51.
24. Guyton CA, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. USA: WB Saunders Co; 1996.
25. Moffett DF, Moffett SB, Schauf CL. *Human physiology: Foundations and frontiers*. 2nd ed. USA: Mosby Year Book Inc; 1993.
26. West JB. *Solunum fizyolojisi temelleri*. Çeviren: Çelikoğlu İS. 4. baskı. İstanbul: İÜ. Basımevi; 1993.
27. Matalon S, Holm BA, Baker RR, Whitfield MK, Freeman BA. Characterization of antioxidant activities of pulmonary surfactant mixtures. *Biochim Biophys Acta* 1990;1035:121-7.
28. Coonrod JD. Role of surfactant free fatty acids in antimicrobial defences. *Eur J Respir Dis* 1997;71:209-14.
29. Baughman RP, Mangels DJ, Strohofer S, Corser BC. Enhancement of macrophage and monocyte cytotoxicity by the surface active material of lung lining fluid. *J Lab Clin Med* 1987;109:692-7.
30. Baughman RP, Strohofer S. Lung derived surface active material (SAM) inhibits natural killer cell tumor toxicity. *J Clin Lab Immunol* 1989;28:51-4.
31. Dethloff LA, Gilmore LB, Gladen BC, George H, Chabbra CS, Hook GER. Effects of silica on the composition of pulmonary extracellular lining. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;84:66-83.
32. Baughman RP, Stein E, MacGee J, Rashkin M, Sahebajami H. Changes in fatty acids in phospholipids of the bronchoalveolar fluid in bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Clin Chem* 1984;30:521-3.
33. Crouch E, Persson A, Chang D, Parghi D. Surfactant protein D: Increased accumulation in silica-induced pulmonary lipoproteinosis. *Am J Pathol* 1991;139:765-76.
34. Li JJ, Sanders RL, McAdam KP, Geland JA, Burke JF. Endotoxin supresses surfactant synthesis in cultured rat lung cells. *J Trauma* 1989;29:180-8.
35. Oldham KT, Guice KS, Stetson PS, Wolfe RR. Bacteremia induced suppression of alveolar surfactant production. *J Surg Res* 1989;47:397-402.
36. Honda Y, Tsunematsu K, Suzuki A, Akino T. Changes in phospholipids in bronchoalveolar lavage fluid of patients with interstitial lung disease. *Lung* 1988;166:293-301.