

BÖLÜM 12

YENİDOĞANDA SURFAKTAN TEDAVİSİ

Nuran ÜSTÜN¹

GİRİŞ

Respiratuvar distres sendromu (RDS), tedavi ve bakımdaki önemli gelişmelere ragmen, prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Prematüre doğuma bağlı akciğerde yapısal immatürite ve alveolar surfaktan eksikliği hastalığın temelini oluşturur. Bu nedenle gestasyon haftası azaldıkça RDS insidansı artar. Gebelik yaşı 24-28 hafta olan bebeklerde %60, gebelik yaşı 28-34 hafta arasında olan bebeklerde ise %30, 34 haftadan sonra doğan bebeklerin %5'inden azında RDS gelişir.¹ Ülkemizde son yıllarda yapılan çok merkezli bir çalışmada RDS insidansı 32 hafta altı prematüre bebeklerde %70.3, 28 hafta ve altı bebeklerde %86.5 olarak saptanmıştır.²

Yaklaşık 60 yıl önce Avery ve Mead,³ RDS patogenezinde surfaktan eksikliğinin önemini göstermiştir. İlerleyen yıllarda hayvanlarda uygulanan doğal surfaktanların RDS bulgularını azaltmada başarı sağladığı bildirilmiştir.^{4,5} Bu dönemdeki çalışmalara paralel olarak ekzojen surfaktan preparatları üretilmeye başlanmış ve 1980' li yıllardan itibaren RDS tedavisinde kullanılmaktadır. Geçtiğimiz on yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, ekzojen surfaktanın prematüre bebeklerde ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı, aynı zamanda uzun dönem morbiditesi üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır. Günümüzde surfaktan, RDS'nin standart tedavisi hâline gelmiştir ve dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından sağlık sistemindeki en etkili ve güvenli ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, mekonyum aspirasyonu sendromu, akciğer kanaması, yenidoğan pnömonisi ve akut akciğer hasarı gibi farklı klinik durumlarda da surfaktan tedavisi kullanılmaktadır. Bu yazıda özellikle prematüre yenidoğanlar için çok önemli olan surfaktan tedavisi ile ilgili genel prensipler ve güncel bilgiler tartışılacaktır.

1 Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD., Neonatoloji BD., nuranustun@yahoo.com

Surfaktan yüzeye tutunma ve yayılma özelliklerinden dolayı hava yolu hedefli ilaçlar için potansiyel bir taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir. Sentetik bir glukokortikoid olan budesonide, BPD'nin önlenmesi ve tedavisinde sistemik steroidlere alternatif olarak kullanılmıştır ancak herhangi bir yararı gösterilememiştir. Prematüre bebeklerde BPD'nin önlenmesi için budesonide-surfaktan karışımı kullanılmış ve nörolojik yan etkiler olmaksızın BPD'de belirgin bir azalma gözlenmiştir.⁵⁴⁻⁵⁶ Ancak bu konudaki veriler sınırlı olup rutin kullanım önerilmemektedir.

SONUÇ

Özet olarak, surfaktanın bileşimini, işlevini ve terapötik yararlılığını anlamak, son 50 yılda katlanarak artmıştır. Ekzojen surfaktan tedavisi, dünya çapında erken doğmuş bebeklerde RDS tedavisi için uygulanan en yaygın prosedürlerden biri hâline gelmiştir. Surfaktanın bileşimi, uygulama zamanlaması ve teknikleri zaman içinde gelişmektedir. Profilaktik surfaktan tedavisi, antenatal kortikosteroid uygulama oranlarının düşük olduğu durumlarda yalnızca sınırlı bir role sahip olabilir. Şu anda, hayvan kaynaklı surfaktanlar RDS için standart tedavidir. Surfaktan tedavisinin gelecekteki araştırmaları, surfaktanı antiinflamatuvar molekülleri iletmek için bir araç olarak kullanmaya ve daha az invaziv veya invaziv olmayan surfaktan uygulama yöntemlerinin geliştirilmesine odaklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Warren, J. B., Anderson, J. M. Core concepts: respiratory distress syndrome. *NeoReviews* 2009; 10 (7), 351–361.
2. Koc, E, Demirel, N., Bas, A. Y. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019; 14 (12), e0226679.
3. Avery, M. E., Mead, J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959; 97 (5, Part 1), 517–23.
4. Enhörning, G., Grossmann, G., Robertson, B. Pharyngeal deposition of surfactant in the premature rabbit fetus. *Biol Neonate* 1973; 22 (1), 126–32.
5. Adams, F. H., Towers, B., Osher, A. B. Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings. *Pediatr Res* 1978; 12 (8), 841–8.
6. Jobe, A. H., Ikegami, M. Biology of surfactant. *Clin Perinatol*. 2001; 28 (3), 655–69.
7. Suri, L. N., McCaig, L., Picardi, M. V. Adaptation to low body temperature influences pulmonary surfactant composition thereby increasing fluidity while maintaining appropriately ordered membrane structure and surface activity. *Biochim. Biophys. Acta* 2012; 1818 (7), 1581–1589.
8. Peca, D., Cutrera, R., Masotti, A. ABCA3, a key player in neonatal respiratory transition and genetic disorders of the surfactant system. *Biochem. Soc. Trans.* 2015; 43 (5), 913–919.
9. Hentschel, R., Bohlin, K., van Kaam, A. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res* 2020; 88 (2), 176–183.
10. Parra, E., Perez-Gil, J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chem. Phys. Lipids* 2015; 185, 153–175.
11. Noguee, L. M., Garnier, G, Dietz, H. C. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J. Clin. Invest.* 1994; 93 (4), 1860–

- 1863.
12. Peca, D. Boldrini, R., Johanson, J. Clinical and ultrastructural spectrum of diffuse lung disease associated with surfactant protein C mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23 (8), 1033–1041.
 13. Fanaroff, A. A., Martin, R. J. (2011). The respiratory distress syndrome. In: A. A. Fanaroff, R.J. Martin (Eds). *Diseases of the fetus and infant* (9th ed., pp. 1075-1092). St Louis: Missouri, Mosby year book.
 14. Randell, S. H., Young, S. L. (2011). Structure of alveolar epithelial cells and the surface layer during development. In: R. A. Polin, W.W. Fox, S. H. Abman (Eds). *Fetal and Neonatal Physiology.* (4th ed., pp.1115-1122) Philadelphia, Saunders.
 15. Dietl, P., Haller, T. Exocytosis of lung surfactant: from the secretory vesicle to the air-liquid interface. *Annu Rev Physiol* 2005; 67, 595–621.
 16. Fujiwara, T., Maeta, H., Chida, S. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 12, 1 (8159), 55-9.
 17. Schwartz, R. M., Luby, A. M., Scanlon, J. W. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 1994; 330 (21), 1476–1480.
 18. Jobe, A. H. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861–868.
 19. Ardell, S., Pfister, R. H. & Soll, R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 8, CD000144.
 20. Ricci, F., Murgia, X., Razzetti, R. In vitro and in vivo comparison between poractant alfa and the new generation synthetic surfactant CHF5633. *Pediatr Res* 2017; 81 (2), 369-75.
 21. Sweet, D.G., Turner, M. A., Stranák, Z. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102 (6), F497-503.
 22. Singh, N., Halliday, H. L., Stevens, T. P. Comparison of animal derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD010249.
 23. Lemyre, B., Fusch, C., Schmölzer, G. M. Poractant alfa versus bovine lipid extract surfactant for infants 24 + 0 to 31 + 6 weeks gestational age: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12 (5), e0175922.
 24. Rojas-Reyes, M. X., Morley, C.J., Soll, R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD000510.
 25. Dunn, M.S., Kaempf, J., de Klerk A.; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011; 128 (5), e1069–76.
 26. Carlo, W.A., Finer, N. N., Walsh, M.C.; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362 (21), 1959–69.
 27. Verder, H., Albertsen, P., Ebbesen, F. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103 (2), E24.
 28. Rojas, M. A., Lozano, J. M., Rojas, M. X.; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123 (1), 137–42.
 29. Ballard, R.A., Keller, R. L., Black, D. M.; TOLSURF Study Group. Randomized trial of late surfactant treatment in ventilated preterm infants receiving inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2016;168:23–9.e4.
 30. Hascoët, J. M., Picaud, J.C., Ligi, I., et al. Late surfactant administration in very preterm neonates with prolonged respiratory distress and pulmonary outcome at 1 year of age: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2016; 170 (4), 365–72.
 31. Kribs, A., Pillekamp, F., Hünseler, C. Early administration of surfactant in spontaneous breath-

- hing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr. Anaesth.* 2007; 17 (4), 364–369.
32. Klotz, D., Porcaro, U., Fleck, T. & Fuchs, H. European perspective on less invasive surfactant administration—a survey. *Eur. J. Pediatr.* 2017; 176 (2), 147–154.
 33. Aldana-Aguirre, J. C., Pinto, M., Featherstone, R. M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102 (1), F17–23.
 34. Dargaville, P. A., Aiyappan, A., Cornelius, A. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96 (4), F243–8.
 35. Pinheiro, J.M., Santana-Rivas, Q., Pezzano, C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *J Perinatol* 2016; 36 (3), 196–201
 36. Ten Centre Study Group. Ten Centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294 (6578), 991–6.
 37. Minocchieri, S., Berry, C.A., Pillow, J. J. CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: A blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104 (3), F313–9.
 38. Vyas, J., Kotecha, S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch. Dis. Child* 1997; 77 (2), F147–F150.
 39. Gladstone, I. M., Mercurio, M. R., Devenny, S. G.. Antenatal steroids, postnatal surfactant, and pulmonary function in premature rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67 (4), 1377–1382.
 40. Björklund, L. J., Ingimarsson, J., Curstedt, T., et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr. Res.* 1997; 42 (3), 348–355.
 41. van Kaam, A. H., Haitsma, J.J., Dik, W. A., et al. Response to exogenous surfactant is different during open lung and conventional ventilation. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (3), 774–780.
 42. Klingenberg, C., Wheeler, K. I., McCallion, N., et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10, CD003666.
 43. Sweet, D. G., Carnielli, V., Greisen, G., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019; 115 (4), 432–450.
 44. Ng, E. H., Shah, V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health.* 2021; 26 (1), 35–49.
 45. Natarajan, C. K., Sankar, M. J., Jain, K., et al. Surfactant therapy and antibiotics in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Perinatol.* 2016; 36 (Suppl 1), 49–54.
 46. El Shahed, A. I., Dargaville, P. A., Ohlsson, A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12), CD002054.
 47. Amizuka, T., Shimizu, H., Niida, Y., et al. Surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to haemorrhagic pulmonary oedema. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (10), 697–702.
 48. Pandit, P. B., Dunn, M. S., Colucci, E. A. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995; 95 (1), 32–6.
 49. Raju, T. N., Langenberg, P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: A meta-analysis. *J Pediatr* 1993;123 (4), 603–10.
 50. Hahn, S., Choi, H. J., Soll, R., et al. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 4, CD003486
 51. Aziz, A., Ohlsson, A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7, CD005254
 52. Been, J. V., Rours, I. G., Kornelisse, R. F., et al. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J. Pediatr.* 2010; 156 (1), 10–15.e1
 53. Herting, E., Gefeller, O., Land, M., et al. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000; 106 (5), 957–6.
 54. Fajardo, C., Levin, D., Garcia, M., et al. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid

- delivery to the lungs of ventilated rabbits. *Pediatr. Res.* 1998; 43 (4 pt 1), 542–547.
55. Kothe, T. B., Royse, E., Kemp, M. W., et al. Effects of budesonide and surfactant in preterm fetal sheep. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2018; 315 (2), L193–L201.
56. Yeh, T. F., Chen, C. M., Wu, S. Y., et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (1), 86–95.