



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ  
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”

<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



## Surfaktan ve Çiftlik Hayvanlarında “Yenidoğan Solunum Güçlüğü Sendromu”

*Surfactant and “Neonatal Respiratory Distress Syndrome” in Livestock Animals*

Ahu Demirtaş<sup>1</sup>, İksin Pişkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, BURDUR, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ANKARA, TÜRKİYE

**Abstract:** Surfactant, a lipoprotein complex, is a surface-active material released from the alveolar type II cells and prevents the pulmonary collapse by lowering the surface tension. Surfactant has also immunological functions which regulate local defence systems in the lungs. A sufficient amount of surfactant has to be secreted to alveolar lumen at fetal period so that the alveoli do not collapse after the first respiratory movements of neonates. The amount of surfactant which begins to be released at late stages of fetal period, is an important parameter that determines the level of lung development. The continuity of respiration, namely the survival of newborn comes under threat in neonates born with insufficient lung maturation due to lack of surfactant. Inadequate release of surfactant may also cause sensitivity to respiratory infections and allergens. The release of surfactant occur at a period very closed to delivery time and limited to days or even hours in livestock animals when compared with humans. This makes the livestock animals highly susceptible to “neonatal respiratory distress syndrome” (NRDS) which occurs due to surfactant deficiency. So, the knowledge of physiological processes related to secretion of surfactant and the pathophysiology of NRDS in livestock animals will contribute to prediction, prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome.

**Key words:** Lung, neonatal, respiratory distress, surfactant.

**Yazışma Adresi:** Arş. Gör. Dr. Ahu DEMİRTAŞ  
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji  
Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, 15030, BURDUR

**E-posta:** demirtas@mehmetakif.edu.tr  
**Tel:** 0248 213 22 56

**Öz:** Surfaktan, akciğerlerdeki tip II alveoler hücrelerden salınan, alveollerdeki yüzey gerilimini düşürerek akciğerlerin sönmelerini engelleyen lipoprotein yapıda yüzey aktif bir maddedir. Ayrıca akciğerlerdeki lokal savunma sistemlerini düzenleyen immunolojik görevleri de vardır. Yenidoğanların ilk solunum hareketlerinin ardından alveollerin kollabe olmamaları için fetal dönemde yeterli miktarda surfaktanın alveolar lumenine salınmış olması şarttır. Fetal dönemin geç aşamalarında salınımı başlayan surfaktan miktarı, akciğerlerin gelişim düzeylerini belirleyen önemli bir parametredir. Surfaktan eksikliğine bağlı akciğer olgunlaşma yetersizliği ile doğan yavrualarda solunum fonksiyonlarının devamı ve yavrunun hayatı tehlike altına girmektedir. Surfaktanın eksik salınması solunum sistemi enfeksiyonlarına ve allerjenlerine karşı duyarlılığa da yol açabilmektedir. Çiftlik hayvanlarında surfaktan salınımı insanlara kıyasla doğuma çok yakın bir dönemde, günler hatta saatlerle sınırlı kısa süreler içerisinde gerçekleşmektedir. Bu durum çiftlik hayvanlarını, surfaktan eksikliğine bağlı gelişen “yenidoğan solunum güçlüğü sendromu”na (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) oldukça yatkın hale getirmektedir. Bu nedenle, çiftlik hayvanlarında surfaktan salınımıyla ilgili fizyolojik süreçlerin ve bu bağlamda NRDS'nin fizyopatolojisinin bilinmesi, hastalığın öngörülmesi, önlenmesi ve tedavi edilmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Akciğer, solunum güçlüğü, surfaktan, yenidoğan.

**Geliş Tarihi:** 23.04.2014

**Kabul Tarihi:** 30.06.2014

**Kaynak göstermek için:** Demirtaş A, Pişkin İ. 2014. Surfaktan ve çiftlik hayvanlarında “yenidoğan solunum güçlüğü sendromu”. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2(1): 28-41.

## Giriş

Akciğerler fütal dönemde inaktif olup doğumdan sonra solunumla ilgili görevlerini yapmaya başlarlar. Bu görev için doğum anı gibi kritik ve riskli bir dönemi seçmeleri akciğerleri neonatal stres yaratan pek çok unsurun tehdidi altına sokmakta ve fütusu hayatta kalma mücadelesinde “hep ya da hiç” noktasına getirmektedir. Yenidoğan yavrunun uterustan ayrıldıktan sonra etkili bir şekilde soluk alıp verebilmesi için akciğerlerin yapısal ve işlevsel gelişimlerini tamamlamış olması şarttır. Tip II alveoler hücrelerin olgunlaşması ve surfaktan salgılamaya başlaması akciğer gelişim sürecinin en kritik aşamasıdır. Bu süreç insanlarda 24. haftada başlamakta ve gebeliğin son 1/3’lük dönemi boyunca devam etmektedir. Buna rağmen insanlarda premature bebek ölümlerinin %20’sinin sebebi akciğer olgunlaşma yetersizliğidir. At, sığır, koyun, domuz gibi çiftlik hayvanlarında ise surfaktan salınımı fütal dönemin çok daha geç aşamalarında başlamakta, doğuma ancak günler hatta saatler kala yeterli düzeye ulaşmaktadır. Bu durum çiftlik hayvanlarını “yenidoğan solunum güçlüğü” (NRDS) adı verilen olguya oldukça yatkın hale getirmektedir (Christmann ve ark., 2009). Çiftlik hayvanlarında akciğer gelişim sürecinin doğumla birlikte sona ermesi de fütal dönemde sağlıklı akciğer gelişiminin önemini artırmaktadır (Mc Geady ve ark., 2006). Özellikle ekonomik açıdan değeri yüksek olan buzağılarda ve taylarda akciğer olgunlaşma düzeylerinin belirlenmesi; NRDS’nin öngörülmesi, prognozun belirlenmesi, doğum zamanının programlanması ve doğum sonrası erken dönemde solunum desteğinin uygulanabilmesine imkan sağlayacak ve yavrunun hayatta kalma şansını artıracaktır (Castagnetti ve ark., 2007). Amniyotik sıvıdan alınan örneklerde surfaktan analizi ile akciğer gelişim düzeyinin belirlenmesi ve olgunlaşma yetersizliği ile doğan yavruların eksojen surfaktanlarla tedavisi insan hekimliğinde rutin uygulanan bir prosedür iken veteriner hekimlikte henüz yaygın bir kullanım alanı bulmuş değildir. İnsanlardaki NRDS’nin hayvanlarda oluşturulmuş modelleri dışında veteriner hekimlikte bu konu ile ilgili literatür oldukça sınırlıdır (Christmann ve ark., 2009). Bu nedenle bu derlemede; surfaktanın akciğerlerdeki fizyolojik ve immunolojik görevlerini ve NRDS ile bağlantısını özetlemek, özellikle çiftlik hayvanlarının NRDS’ye yatkınlıklarını vurgulayarak bu konuyla ilgili bir farkındalık oluşturmak ve bu yolla çiftlik hayvanlarının neonatal dönemdeki solunum problemlerinin erken teşhis ve tedavisine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## **Yavrunun İlk Soluğu**

Fötal dönemde akciğerlerin içi sıvı ile doludur. Akciğerlerin gelişimi için önemli bir uyarıcı olan bu sıvı aynı zamanda akciğerlere, düzenli bir gelişim gösterebilmeleri için ihtiyaç duydukları hacmi sağlar. Her bir alveol içindeki sıvı hacmi hemen hemen ilk solukla akciğerleri dolduran fonksiyonel rezidüel kapasite kadardır. Akciğerler içerisindeki sıvı, doğuma yakın dönemlerde fötusun böbreküstü bezlerinden salınan bir dizi stres hormonun etkisiyle lumeni terk edip hücreler arası sıvıya geçmekte ve yerini doğumla birlikte akciğerleri dolduracak olan havaya bırakmaktadır. Bu sıvının bir kısmı da doğum sırasında göğüs kafesine uygulanan basıncın etkisiyle ağız ve burundan dışarı atılmaktadır. Doğum esnasında fötal akciğerler halen bir miktar sıvıyla dolu olup negatif basınçtan mahrum oldukları için yavrunun ilk solunumu oldukça güçlü olmak zorundadır. Yenidoğanın ilk solunumu insan akciğerlerinde 60 cmH<sub>2</sub>O 'ya varan negatif bir basınç oluşturur. Oluşan bu yüksek negatif basıncın etkisiyle yaklaşık 40 ml hava alveollere dolar. Bu havanın bir kısmı alveolleri terk etmemek üzere kalacak olan “rezidüel hacim”i oluşturur. Takip eden ekspirasyon için ise 40 cmH<sub>2</sub>O 'luk bir pozitif basınç gereklidir (Bland, 2001). Fakat ilk inspirasyonla genişleyip şişen alveollerin takip eden ekspirasyonla kollabe olup sönmemeleri için alveollerde yüzey gerilimini azaltan bir etkinin bulunması gerekmektedir. Bu etkiyi yaratan madde, doğuma yakın dönemlerde tip II alveoler hücrelerde sentezlenip salınmaya başlayan ve ilk solukla birlikte alveol yüzeyine yayılıp yüzey gerilimini azaltarak kollapsı önleyen “surfaktan”dır (Guyton ve Hall, 2007).

## **Akciğerlerdeki Yüzey Gerilimi ve Surfaktan**

Sıvıların yüzey gerilimi üzerine yapılan çalışmaların tarihi, Antik Yunan'a kadar uzanmakla birlikte alveollerdeki yüzey gerilimi ve buna etkileyen unsurlarla ilgili çalışmalar aşağı yukarı 80 yıllık bir tarihe sahiptir. Akciğerlerdeki yüzey gerilimi ilk defa 1929 yılında Alman bilim adamı Kurt von Neergard tarafından ortaya konmuştur (Neergaard, 1929). Neergard akciğerleri hava ile doldurmak için gerekli olan kuvvetin su ile doldurmak için gerekli olan kuvvetten yaklaşık üç kat daha büyük olduğunu öne sürmüştür. Bunun sebebi alveolleri dolduran hava ile alveollerdeki sıvı tabakası arasında oluşan yüzey gerilimidir. Alveollerin iç yüzeyi, büyük bir kısmını suyun oluşturduğu ince bir sıvı tabakası ile kaplıdır. İspirasyonla alveollere giren hava ise bu su tabakasının üzerini kapatır. Su, hava ile bir yüzey oluşturduğunda suyun yüzeyindeki moleküller birbirlerine karşı güçlü bir çekim kuvveti uygularlar. Diğer bir ifadeyle su, hava ile temas eden yüzeyini küçültme eğilimi

gösterir. Bu ise alveolleri büzüşüp sönme tehlikesi ile karşı karşıya bırakır. İşte bu aşamada devreye giren surfaktan, yüzey aktif bir ajan olarak çalışarak, su molekülleri arasındaki çekim kuvvetini azaltır ve böylece alveollerin kollabe olmalarını engeller (Clements, 1956; Pattle, 1955).

Yüzey gerilimi ile ilgili böyle önemli bir görevi üstlenmiş olan surfaktan, kompleks bir lipoproteindir. Büyük bir kısmı tip II alveoler hücrelerde, bir kısmı da bronşiyol duvarındaki Clara hücrelerinde sentezlenen surfaktanın %90'ı yağlar, %10'u ise proteinlerden oluşur. Yapısındaki yağların büyük bir kısmını fosfolipidler (%90), geriye kalan bölümünü ise kolesterol, triasilgliserol ve serbest yağ asitlerinden oluşan nötral yağlar (%10) oluşturur. Fosfolipidlerin yaklaşık %80'i fosfaditilkolinlerdir. Bunlardan dipalmitolfosfaditilkolin (DPPC) diğer adıyla lesitin, yüzey gerilimini azaltan en önemli surfaktan bileşiğidir. Fosfolipidlerin diğer kısmını ise fosfaditilgliserol (%10), fosfaditilinositol (%5), fosfaditiletonalamin (%3) ve sfingomiyelin (%2) oluşturur (Christmann ve ark., 2009; Saxena, 2005).

Surfaktan, yüzey gerilimi ile ilgili fizyolojik görevlerini içerdiği yağları kullanarak yerine getirir. Yağ moleküllerinin sıvıların yüzey gerilimini azaltıcı etkilere sahip olduğu ilk defa 1891 yılında, Almanya'da yaşayan ve fiziğe meraklı bir ev hanımı olan Agnes Pockels tarafından ortaya konmuştur (Pockels, 1891). Mutfağında bulaşık yıkarken, yağlı yüzeylerde su molekülleri arasındaki çekim kuvvetinin azaldığını gözlemlemiş ve bulgularını aynı konu üzerinde çalışan Lord Rayleigh'e bir mektupla göndermiştir. Pockel'in deney sonuçlarının kendisinininkilerden daha iyi olduğunu gören Rayleigh, bunları Nature dergisine göndererek Pockel'in adıyla yayınlattır. Surfaktanın yapısındaki yağ molekülleri de hidrofilik baş kısımları suyun içinde, hidrofobik kuyruk kısımları ise hava ile temas eden yüzeye denk gelecek şekilde alveollerdeki suyun yüzeyine dağılırlar. Bu şekilde su moleküllerinin arasına girerek, moleküller arası çekim kuvvetini azaltır ve yüzey gerilimini düşürürler. Böylece ekspirasyon esnasında alveollerin sönmesi engellenirken, inspirasyon sırasında da alveoleri genişletmek için gerekli olan kuvvet azaltılmış olur (Blazyk, 2012). Surfaktanın yüzey gerilimini azaltıcı etkisi, bulunduğu alandaki konsantrasyonu ile de doğru orantılıdır. Ekspirasyonda akciğer alveol yüzeyi küçülünce, belirli bir alana yayılan surfaktan yoğunlaşacağından yüzey gerilimini azaltıcı etkisi artarak alveol ve küçük hava yollarının kollapsı önlenir. İspirasyonda ise alveol iç yüzeyi genişleyince, daha geniş yüzeye yayılmış olan surfaktanın yüzey gerilimini azaltıcı etkisi bir miktar düşer. Bu da akciğerin gereğinden

fazla şişmesini önlediği gibi akciğer elastikiyetine yardımcı olarak, takip eden ekspirasyonda akciğerlerin dinlenme konumuna geçmesini kolaylaştırır. Surfaktanın önemli bir diğer görevi ise yüzey gerilimini azaltıp alveollerin hacmini korumak suretiyle plazma sıvısının alveol lumenine geçişini engellemektir (Noyan, 2003).

Surfaktan dışında yüzey gerilimini etkileyen bir diğer faktör ise alveollerin çapıdır. Laplace Yasası'na göre alveollere etkiyen yüzey gerilimi değişmez tutulursa, yarıçap küçüldükçe alveolleri şişirmek için gerekli olan basınç artar ( $P=2T/r$ ). Bu durum özellikle, erişkinlerle kıyaslandığında neredeyse 1/4 oranında daha küçük alveollere sahip olan yenidoğanlarda önem taşımakta ve surfaktana olan ihtiyacın altını çizmektedir (Guyton ve Hall, 2007).

### **Surfaktanın İmmunolojik Görevleri**

Surfaktanın akciğerlerdeki yüzey gerilimiyle ilgili fizyolojik görevlerinin yanı sıra akciğerlerdeki lokal bağışıklık mekanizmalarını düzenleyen immunolojik görevlerinden de söz etmek gereklidir. Surfaktanın yapısının geriye kalan %10'luk kısmını SP-A, SP-B, SP-C, SP-D olarak adlandırılan surfaktan proteinleri (SP) oluşturur (Frerking ve ark., 2001). Bunlardan SP-B ve SP-C gibi hidrofobik proteinler surfaktanın, salındığı yerden hava-su ara yüzey hattına çekilip sıvı yüzeyine eşit şekilde dağılımını sağlarlar. Hidrofilik proteinler olan SP-A ve SP-D'nin ise akciğerleri yabancı maddelere ve mikroorganizmalara karşı koruyan immunolojik görevleri vardır. ‘Kollektin grubu’ proteinlere dahil olan SP-A ve SP-D, kollajen benzeri bir kuyruk kısmı ile karbonhidrat tanıyan bir baş kısmı (carbonhydrate recognition domain, CRD) içerir. CRD parçaları, sadece karbonhidrat tanıyan ve bağlayan özelleşmiş birer reseptör gibi iş görürler. SP-A ve SP-D, karbonhidratları tanıyan parçaları ile bakteri ve virus gibi yabancı antijenler üzerinde bulunan oligosakkaritleri bağlayarak, bu patojenlerin nötrofil, monosit ve makrofajlarca fagositozunu kolaylaştırır (opsonizasyon) (Christmann ve ark., 2009). Ayrıca immün sistem hücreleri üzerindeki mikroorganizmaları tanıyan reseptörleri aktive eder. Yine ilgili hücrelerden yangı oluşumuna aracılık eden ‘mediyatörlerin’ salınımını da düzenler. Böylelikle akciğerlerdeki yerel savunma mekanizmalarını örgütleyen bu proteinler ayrıca ekspirasyon boyunca mukosiliar bir süpürge gibi de iş görerek alveollerdeki yabancı partiküllerin önce hipofaz adı verilen sıvı hattına çekilmesini ve ardından büyük hava yollarına geçip dışarı atılmasını kolaylaştırır. Alveol yüzeyinde bir film şeridi şekillendiren surfaktanın bizzat kendisi de plazmadaki patojen moleküller için bir bariyer teşkil ederek akciğerlerin korunmasında görev alır. Yapılan

çalışmalar surfaktan eksikliğinde akciğerlerin Streptococcus, Pseudomonas aeruginosa, respiratory syncytial virus ve Haemophilus influenza gibi patojenlere karşı çok daha duyarlı hale geldiğini göstermiştir (Saxena, 2005).

Son yıllarda üzerinde durulan bir diğer önemli konu da, surfaktan ile akciğerlerin alerjik hastalıkları arasındaki bağlantıdır. Çünkü sözü edilen surfaktan proteinlerinin yangı uyarıcı görevlerinin yanı sıra alerjik hastalıklarda özellikle eozinofiller, lenfositler, dentritik hücreler ve mast hücrelerince şekillendirilen yangısal reaksiyonu baskılama görevleri de vardır. Örneğin en yaygın alerjik hastalıklardan biri olan astımda, solunum güçlüğü ile karakterize olan klinik tabloyu ağırlaştıran en büyük etken, alerjen maddelerin sebep olduğu reaksiyon sonucu şekillenen yangısal eksudatın alveol lumenini ve küçük hava yollarını daraltmasıdır. Bu bağlamda, T-lenfositlerden salınan ve B-lenfositleri aktif IgE salgılayan plazma hücrelerine dönüştürüp eozinofilleri aktive eden interleukinler en önemli yangı araçlarıdır. Yapılan çalışmalar, SP-A ve SP-D’ nin T-lenfosit kaynaklı interleukin 2 ve 5’ in salınımını durdurduğunu ve böylece akciğerlerdeki alerjik yangıyı baskıladığını ortaya koymuştur. Dolayısıyla doğuştan ya da edinsel surfaktan eksikliği, astıma sebep olabilmekte ve böyle durumlarda surfaktan terapisi bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkabilmektedir (Hohlfeld, 2002).

### **Surfaktan Salınımının Hormonal Kontrolü**

Fötusta surfaktan yapımı ve salınımı, türlere göre süresi değişmekle birlikte, gebeliğin son dönemlerinde başlamaktadır. Yapılan çalışmalar akciğer gelişiminin diğer evreleri gibi surfaktan salınımının gerçekleştiği son evrelerin de glikokortikoid hormonların kontrolü altında olduğunu göstermiştir. Özellikle erken doğum riski bulunan ya da sezaryen yapılacak olan sığır, koyun, at, domuz gibi çiftlik hayvanlarında surfaktan salınımını uyarmak için doğum öncesi adrenokortikotrop hormon ve kortizol uygulamaları son yıllarda yaygınlaşmış bir tedavi seçeneğidir. Doğum öncesi kortizole yüksek duyarlılık gösteren akciğerler, doğum sonrası bu duyarlılıklarını kaybederler. Dolayısıyla doğum sonrası yavruya verilen kortizol akciğer olgunlaşması üzerine etkili olamayacaktır (Schmidt ve ark., 2003). Adrenalin, noradrenalin gibi katekolaminlerin de surfaktan sentezini uyarıcı etkileri vardır. Hem glikokortikoidler hem de katekolaminler, stres etkisiyle salınımı artan hormonlardır. Bu nedenle fötusta strese yol açan kısa süreli beslenme yetersizliği, çoklu gebelik, hipertansiyon gibi olguların, ilgili hormonların salınımını artırmak suretiyle akciğer gelişimini hızlandırdığı iddia edilmiştir (Amiel-Tison ve ark., 2004). Tiroid hormonları ve prolaktin ise

glikokortikoidlerle sinerjik etki gösteren hormonlardır. Tiroid hormonlarının tek başlarına surfaktan fosfolipidlerinin üretimini uyardığı fakat surfaktan proteinlerinin sentezi üzerine etkilerinin olmadığı kaydedilmiştir. Bu nedenle tiroid hormonları tedavide glikokortikoidler ve prolaktin ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Adı geçen hormonlar surfaktan sentezini uyarırken bazı hormonların da surfaktan sentezini baskılaması söz konusudur. Örneğin, yapılan çalışmalar diyabetik annelerden doğan yavrualarda solunum güçlüğü görülme oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Diyabetik annelerde yüksek düzeyde bulunan insülin, surfaktan proteinlerinden SP-A'nın sentezini azaltırken SP-B' nin sentezini tamamen engellemekte, SP-C sentezini ise etkilememektedir (Hume, 1996). Başka bir çalışma ise, erkek ve dişilerde akciğer gelişiminin aynı hızda olmadığını, erkeklerde akciğer gelişiminin dişilerdeki gelişimi 1-2 hafta geriden takip ettiğini göstermiştir. Erkeklerdeki bu gecikmenin sebebi androjenlerin surfaktan fosfolipidlerinin sentezi üzerine olan baskılayıcı etkileridir. Yine aynı sebepten erkek yavrualarda solunum güçlüğü sendromu gelişme riski dişilerden daha yüksektir (Clements ve Avery, 1998).

### **Yenidoğan Solunum Güçlüğü Sendromu (Neonatal Respiratory Distress Syndrome, NRDS)**

Avery ve Mead adındaki iki araştırmacı 1959 yılında, doğum sırasında ya da hemen sonrasında solunum yetmezliğine bağlı ölen bebeklerin akciğerlerinden aldıkları doku örneklerinde surfaktanın bulunmadığını saptamışlardır (Avery ve Mead, 1959). Yenidoğanlarda surfaktan yetersizliğine bağlı şekillenen ve solunum güçlüğü ile kendini gösteren bu olguya “yenidoğan solunum güçlüğü sendromu” adını vermişlerdir. İlk defa insanlarda ortaya konulan bu olguya daha sonraki yıllarda atlarda (Rossdale ve ark., 1967) köpeklerde (Manktelow ve Baskerville, 1972) ve sığırlarda (Eigenmann ve ark., 1984) da rastlanmıştır. Etkilenen yavrualarda surfaktan eksikliğine bağlı olarak akciğerlere alınan hava ile alveoller yeterince genişleyememekte, her ekspirasyonda alveoller kollaps eğilimi göstermekte ve dolayısıyla her inspirasyon bir öncekinden daha fazla bir gayret gerektirmekte ve bu da yavruda aşırı yorgunluk ve anoksiye neden olmaktadır (Rota ve ark., 2006). Doğumu takip eden saniyeler, saatler ya da günler içerisinde şiddetlenen hipoksi, hiperkapni ve solunum asidozuna bağlı akut ölümler şekillenmektedir. Alveoller içerisindeki yüksek yüzey geriliminden ötürü plazma sıvısı alveol boşluğuna geçmekte etkilenen alveoller histopatolojik incelemelerde şeffaf pembe bir görüntü vermektedir. Bu görüntüden ötürü hastalığa “hiyalin membran hastalığı” da denmektedir. Yine etkilenen canlılarda başta lesitin ve

fosfaditilgliserol olmak üzere surfaktan fosfolipidlerinin ve surfaktan proteinlerinden SP-A'nın olması gerektiğinden daha düşük olduğu gözlenmektedir (Christmann ve ark., 2009).

Surfaktan yetersizliğinin birinci sebebi yetersiz akciğer olgunlaşmasıdır. Tip II alveoler hücrelerin olgunlaşması ve surfaktan salgılamaya başlaması alveoler gelişim sürecinin en kritik aşamasıdır. Bu süreç insanlarda 24. haftada, yani gebeliğin son 1/3'lük kısmında başlamaktadır. Çiftlik hayvanlarında ise surfaktan salınımı, insanlara göre doğuma çok daha yakın bir süreçte başlamaktadır ve yine insanlarla kıyaslandığında gebelik süresince surfaktan yapımı için ayrılan süre çok daha sınırlıdır (Christmann ve ark., 2009).

### **Sığırlarda NRDS**

Sığırlarda surfaktan salınımı ve buna bağlı akciğer olgunlaşması, gebeliğin son 2 haftasında gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar, normal ya da sezaryen ile prematüre doğan yavrularda surfaktan eksikliğine bağlı NRDS'nin sık gözlemlendiğini göstermektedir. Normal doğum zamanından 1 hafta önce doğan buzağılar bile NRDS bakımından halen yüksek risk altındadır (Vestweber, 1997). Özellikle ‘Belçika mavisı’ (BWB) ırkı buzağuların, NRDS'ye diğer ırklara göre çok daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Danlois ve ark., 2000; Fecteau ve ark., 2005). Etkilenen buzağılardan izole edilen surfaktanın, sağlıklı yavrulardakine oranla çok daha az SP-C içerdiği ve fosfolipid profilinin de değişikliğe uğramış olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı BWB ırkı yavrulardan alınan surfaktan örnekleri, bu kez sağlıklı Holstein ırkı yavrulardan alınan örneklerle karşılaştırılmıştır ve BWB ırkı yavruların surfaktanlarındaki SP-B, SP-C ve lesitin düzeylerinin, diğer ırkla kıyaslandığında kayda değer ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla, surfaktanın yapısında ırksal farklılıkların olabileceği ve söz konusu ırkın hastalığa olan duyarlılığının da surfaktanın farklı yapısı ile açıklanabileceği kaydedilmiştir (Danlois ve ark., 2003).

Akciğer olgunlaşma yetersizliği riski taşıyan sığır fötüslerinde surfaktan salınımı, kortikosteroid ve prostaglandin uygulamaları ile artırılabilir. Gebeliğin 258-270. günlerinde kortikosteroid (flumethazon, 10 mg IM) ve prostaglandin F2 $\alpha$  (dinoprost, 25 mg IM) uygulanan sığırların yavrularından 30 saat sonra alınan örneklerde, plasebo uygulanan gruptakinden daha yüksek Lesitin/Sfingomiyelin (L/S) oranları gözlenmiştir. Her iki gruptaki 15'er buzağıdan, plasebo grubundakilerin 9'unda NRDS gözlenirken, tedavi grubunda bu sayı 2-3'e inmiştir (Christmann ve ark., 2009).

Sığır surfaktanı, insan hekimliğinde NRDS'nin tedavisinde başarıyla uygulanan surfaktan bileşiklerinden biridir (Surfaktan yerine koyma tedavisi; Surfactant replacement



therapy, SRT). Bu durum sığır surfaktanın yapısının aydınlatılmasına büyük katkı sağlamıştır. Veteriner hekimlikte NRDS'nin SRT ile tedavisiyle ilgili sınırlı literatür bulunmakla birlikte yapılan denemeler başarıyla sonuçlanmıştır. Karapınar ve Dabak, (2008), solunum yetmezliği ile doğan 27 buzağıdan 7'sine (kontrol grubu) sadece standart tedavi prosedürü uygularken (ısıtma, intranasal oksijen uygulaması, sıvı tedavisi, antibiyotik ve immunglobulin solüsyonu uygulamaları), 20'sine (tedavi grubu) bu prosedüre ek olarak intratraheal sığır surfaktanı uygulamışlardır. Kontrol grubundaki tüm hayvanlar ölürlen, tedavi grubundaki hayvanlarda 24. saatte kan gazı parametreleri iyileşmiş ve 12'si hayatta kalmıştır..

### **Domuzlarda NRDS**

Erişkin domuzlar ile yenidoğan domuz yavrularının surfaktan yapılarının birbirinden farklı olduğu gözlenmiştir. Buradaki farklılık domuz yavrularının lehine bir farklılıktır. Çünkü yenidoğan domuzların surfaktanları, yüzey gerilimini düşürmede önemli görevlere sahip olan lesitin ve fosfoditilinositol bakımından erişkinlere kıyasla oldukça zengindir ve surfaktan proteinlerinden SP-B ve SP-C'yi de daha yüksek oranlarda içermektedir (Rau ve ark., 2004). Buna rağmen domuz yavrularında da surfaktan eksikliğine bağlı NRDS gözlenebilmektedir. Özellikle büyük beyaz domuzlarda görülen ve hırıltılı ekspirasyondan dolayı “havlama sendromu” (barker sendromu) olarak adlandırılan bu patofizyolojik olguda, diğer ortak belirtilerin yanı sıra hipotiroidizmin de gözlenmekte ve ilgili hastalığın otozomal çekinik bir genle aktarıldığı düşünülmektedir (Gibson ve ark., 1976). Domuz surfaktanı da insanlarda NRDS'nin tedavisinde sıklıkla tercih edilen surfaktan bileşiklerinden biridir (Christmann ve ark., 2009).

### **Koyunlarda NRDS**

NRDS'nin gelişimi, önlenmesi ve tedavisi ile ilgili en yoğun çalışılan memeli grubu koyunlardır. Koyunlarda da diğer hayvanlarda olduğu gibi surfaktan salınımı gebeliğin son dönemlerinde gerçekleşmektedir. Ortalama gebelik süresi 145-150 gün olan koyunların fötüslerinde, surfaktan seviyesi 130. günden sonra yükselmeye başlamaktadır. Yüzey gerilimini azaltmada asli görevleri olan lesitin düzeylerinde ise doğumdan ancak 3-4 gün önce kayda değer artışlar gözlenmektedir (Benson ve ark., 1983). Yine önemli surfaktan proteinlerinden olan SP-A ve SP-D'nin sentezi de gebeliğin sonlarına doğru başlamaktadır (Meyerholz ve ark., 2006). Örneğin gebeliğin 120.-125. günlerinde doğan kuzularda ileri derecede surfaktan yetersizliği gözlenmiştir ve bu kuzulara yoğun bakım ya da eksojen

surfaktan tedavisi uygulanmadığı takdirde yaşam şanslarının olmadığı kaydedilmiştir (Noter, 2000).

### **Atlarda NRDS**

İnsanlarla kıyaslandığında tüm hayvan türlerinde, surfaktan salınımı gebeliğin daha geç ve sınırlı dönemlerinde gerçekleşmekte, bu da yetersiz akciğer gelişimine sebep olarak prematüre doğan yavrularda solunum problemlerinin görülme oranını artırmaktadır. Atlar ise bu anlamda diğer memeli türlerine kıyasla çok daha ciddi dezavantajlara sahiptir. Atlarda perinatal fizyoloji üzerine çalışan Rossdale ve Silver, (1982), “doğuma hazır olma” olarak adlandırdıkları kavramın şartlarının at yavrularında diğer memeli türlerine oranla çok daha geç şekillendiğini belirtmişlerdir. Toplam gebelik süresi 330 gün olan atlarda surfaktan salınımı 300. gün civarında başlamaktadır ve bazen gebelik süresinin sonunda bile tam akciğer gelişiminden söz etmek mümkün olmamaktadır (Christmann ve ark., 2009). Örneğin gebeliğin 100. gününde, amniyotik sıvıdan izole edilen surfaktanda, lesitin miktarı normal değerlerin %15’i kadar iken ancak 300.-330. günler arasında %65-75 oranına ulaşabilmektedir (Castagnetti ve ark., 2007). Ayrıca diğer memelilerde akciğer gelişiminin alveoler süreci devam etmesine rağmen, atlardaki süreç doğumla birlikte bitmektedir (Mc Geady ve ark., 2006).

Pek çok memeli türünde surfaktan salınımı ve buna bağlı akciğer gelişimi doğuma yakın dönemlerde fetal böbreküstü bezlerinden salınan kortikosteroidlerce uyarılır ve desteklenir. Atlar ise memeliler içerisinde, doğuma yakın süreçlerde en kısa süreli adrenokortikal aktiviteye sahip olan türdür. Kortizol, doğumdan 30 gün önce salınmaya başlamakla birlikte, surfaktan salınımı için gerekli olan düzeylerine doğumdan ancak 24-48 saat önce ulaşmaktadır. Dolayısıyla atlar memeliler içerisinde NRDS gelişimi riski en yüksek olan türlerdir (Castagnetti ve ark., 2007; Macpherson, 2000).

Atlarda NRDS görülme sıklığını etkileyen bir diğer faktörün de alveol çapı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Atlar, diğer türlere göre daha çok sayıda fakat daha küçük hacimli alveoller içerirler. Alveollerde yarıçap azaldıkça yüzey gerilimi tarafından oluşturulan kollaps basıncı artar (Laplace Yasası). Dolayısıyla atların alveolleri diğer türlere kıyasla daha yüksek bir oranda kollaps eğilimi göstermektedir ve bu da yeni doğan taylarda NRDS görülme sıklığını artıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Mc Geady ve ark., 2006).

“Yenidoğan atlarda solunum güçlüğü sendromu” (neonatal equine respiratory distress syndrome, NERDS), insanlarda aynı hastalığın surfaktanla ilişkisinin ortaya konmasından

hemen sonra tanımlanmıştır (Mahaffey ve Rossdale, 1959). “Dorothy Russell Havemeyer” adlı, at hekimliğini geliştirmek adına çalışmalar yapan uluslararası bir kuruluşun yakın tarihli bir toplantısında, surfaktan eksikliğine bağlı gelişen bu patofizyolojik durum, yine yenidoğan taylarda gözlenen fakat surfaktan eksikliğinin dışında doğum öncesi enfeksiyon, sepsis ya da mekonyum aspirasyonuna bağlı şekillenen “yenidoğan atlarda akut solunum güçlüğü sendromu” (equine acute respiratory distress syndrome, EqNARDS) olarak adlandırılan hastalıktan da ayırt edilmiştir (Wilkins ve ark., 2007). İkinci durumda surfaktan salınımı yeterlidir fakat enfeksiyon nedeni ile inaktive olmuştur. Doğum öncesi dönemde fötusu etkileyen akciğer yangıları, alveoler kapillar damarlardaki zedelenmeler alveol lumeninde plazma proteinlerinin hemoglobinin ya da kolesterol gibi çeşitli hücrel yağların birikimine sebep olabilir. Bu maddeler surfaktanın alveol yüzeyine yayılmasını engelleyerek ‘surfaktan inhibitörü’ olarak iş görebilir (Christmann ve ark., 2009). Aspire edilen mekonyum da benzer bir etkiye yol açacaktır. EqNARDS’nin tedavisinde uygulanan eksojen surfaktanın da akciğer enfeksiyonu nedeniyle inaktive olma olasılığı çok yüksek olduğundan daha yüksek dozlarla tedavi yoluna gidilmektedir (Lester, 2003).

Atlarda NRDS’nin eksojen surfaktanlarla tedavisi çok yüksek bütçeli olduğundan ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Fakat ABD’de doğal sığır surfaktanı ile yapılan denemeler başarı ile sonuçlanmış ve eksojen surfaktan uygulamasının yenidoğan taylarda NRDS’ye karşı hem profilaktik hem de erken dönemde hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (Christmann ve ark., 2009).

### **Fötal Akciğer Olgunlaşma Testi (Fetal Lung Maturation Test, FLM Test)**

FLM testi, insan hekimliğinde NRDS açısından yüksek riskli gebeliklerde rutin uygulanan bir yöntemdir. Fötustaki alveoler sekresyonlar, dolayısıyla surfaktanın yapısına katılan bazı bileşikler ve surfaktan depo eden lamellar cisimcikler, son aylarda fötal solunum hareketleri sırasında amnion sıvısına geçmektedir. Doğuma yakın dönemlerde amnion sıvısından alınan örneklerdeki L/S oranı takip edilerek, lamellar cisimcik sayısı ve fosfoditilgliserol (PG) düzeylerine bakılarak akciğerlerin olgunlaşma düzeyleri tayin edilebilmektedir (Castagnetti ve ark., 2007; Christmann ve ark., 2009; Rota ve ark., 2006).

Amniyon sıvısı örnekleri insan hekimliğinde abdominal ya da transvajinal amniyosentez ile toplanmaktadır. Bu yöntemler sığırlarda da gebeliğin devamlılığı açısından risk taşımayan uygulanabilir yöntemlerdir. Yapılan çalışmalar yenidoğan sağlıklı buzağların L/S oranlarının tıpkı insanlardaki gibi 2 civarında olduğunu göstermiştir. Gebeliğin

tamamlanmasına yakın bir dönemde sezaryen ile doğan 35 buzağının amniyon sıvısından örnekler alınmış; NRDS’li olan 20’sinde L/S oranlarının ( $L/S=1,5\pm 0,1$ ), sağlıklı olan diğer 15 buzağının değerlerinden ( $L/S=2,6\pm 0,1$ ) belirgin bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir (Fecteau ve ark., 2005). Buna rağmen FLM testi veteriner hekimlikte henüz rutin olarak uygulanan bir yöntem değildir (Christmann ve ark., 2009). Özellikle ekonomik açıdan değeri yüksek olan taylarda da FLM testi, NRDS’nin öngörülmesi, prognozun belirlenmesi ve doğum sonrası erken dönemde solunum desteğinin uygulanabilmesi açısından önem taşımaktadır. Ancak atlarda doğumdan önce amniyosentez uygulamaları plasentanın ayrılmasına ya da enfeksiyona neden olabilmekte dolayısıyla yüksek oranda abort riski taşımaktadır (Castagnetti ve ark., 2007). Bu nedenle yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada FLM testi doğum esnasında uygulanmış, örnekler amniyon kesesi yırtılmadan hemen önce alınmıştır. Toplanan örneklerdeki L/S oranları TLC (thin layer chromatography), HPLC (high performance liquid chromatography) ve TEM (transmission electron microscopy) yöntemleriyle, lamellar cisimcik sayısı ise otomatik kan hücresi sayım cihazlarıyla belirlenmiştir (Castagnetti ve ark., 2007; Rota ve ark., 2006; Williams ve ark., 1992). Sağlıklı tayların amniyon sıvılarından alınan örneklerde belirlenen L/S oranları ve lamellar cisimcik sayıları geniş bir aralıkta değişiklik göstermiştir. Çalışmalardan birinde L/S oranı 4:1’in üzerinde iken (Williams ve ark., 1992), diğerinde 2,5-2,7 arasında (Castagnetti ve ark., 2007), bir diğerinde ise 8 örnekte 3’ünde 4,1’den yukarıda, geri kalan 5’inde ise 1,6-3 arasında belirlenmiştir (Rota ve ark., 2006). Örneklerin doğum öncesi dönemde alınmamış olması da bu testlerin klinik açıdan geçerliliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, atlarda NRDS için sınır kabul edilecek değerlerin belirlenebilmesi için premature ve NRDS ile doğan taylardan alınan örneklerin de analiz edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (Castagnetti ve ark., 2007; Rota ve ark., 2006).

### **Sonuç**

Fötal dönemin geç aşamalarında salınımı başlayan surfaktan, akciğerlerin fizyolojik ve immunolojik gelişim düzeylerini belirleyen önemli bir parametredir. Çiftlik hayvanlarında surfaktan salınımının insanlara ve diğer türlere kıyasla oldukça geç başlıyor olması, bu hayvanları surfaktan eksikliğine bağlı gelişen NRDS’ye yatkın hale getirmektedir. Bu durum özellikle maddi değeri yüksek olan sığırlarda ve atlarda döl verimi açısından önem taşımaktadır. Çiftlik hayvanlarında surfaktanın yapısının, görevlerinin, salınımını kontrol eden fizyolojik mekanizmaların ve bu bağlamda NRDS’nin fizyopatolojisinin bilinmesi,

hastalığın öngörülmesi, önlenmesi ve tedavi edilmesine katkı sağlayacaktır. Hastalığın teşhisi açısından önem taşıyan FLM test yöntemleri ve surfaktan terapisi uygulamalarının çiftlik hayvanlarında rutin hale gelebilmesi için ise konuyla ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Kaynaklar**

1. Amiel-Tison C, Cabrol D, Denver R, et al. 2004. Fetal adaptation to stres. *Early Hum. Dev.* 78: 15-27.
2. Avery MF, Mead I. 1959. Surface properties in relation to atelactasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.* 97: 517-523.
3. Bland RD. 2001. Loss of liquid from the lung lumen in labor: more than a simple “squeeze”. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 280: 602-605.
4. Blazyk J. 2012. A biochemical view of lung surfactant and RDS. [www.oucom.ohiou.edu/dbms-witmer/Downloads/Blazyk%2011-21-01.pdf](http://www.oucom.ohiou.edu/dbms-witmer/Downloads/Blazyk%2011-21-01.pdf). (Erişim tarihi: 15.05.2012).
5. Benson BJ, Kitterman JA, Clements JA, et al. 1983. Changes in phospholipid composition of lung surfactant during development in the fetal lamb. *Biochim. Biophys. Acta.* 753: 83-88.
6. Castagnetti C, Mariella J, Serrazanetti GP, et al. 2007. Evaluation of lung maturity by amniotic fluid analysis in equine neonate. *Theriogenology.* 67: 1455-1462.
7. Christmann U, Buechner-Maxwell VA, Witonsky SG, et al. 2009. Role of lung surfactant in respiratory disease: Current knowledge in large animal medicine. *J. Vet. Intern. Med.* 23: 227-242.
8. Clements JA. 1956. Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on intrinsic surface-active material. *Am. J. Physiol.* 187: 592.
9. Clements JA, Avery ME. 1998. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 59-66.
10. Danlois F, Zaltash S, Johansson J, et al. 2003. Pulmonary surfactant from healthy Belgian White and Blue and Holstein Friesian calves: Biochemical and biophysical comparison. *Vet. J.* 165: 65-72.
11. Danlois F, Zaltash S, Johansson J, et al. 2000. Very low surfactant protein C contents in newborn Belgian White and Blue calves with distress syndrome. *Biochem.* 351: 779-787.
12. Eigenmann UJ, Schoon HA, Jahn D, et al. 1984. Neonatal respiratory distress syndrome in the calf. *Vet. Rec.* 114: 141-144.
13. Fecteau ME, Palmer JE, Wilkins PA. 2005. Neonatal care of high risk cloned and transgenic calves. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 21: 637-653.
14. Frerking I, Gurther A, Seeger W, et al. 2001. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med.* 27: 1699-1717.
15. Gibson EA, Blackmore RJ, Wijeratne WV, et al. 1976. The “barker” (neonatal respiratory distress) syndrome in the pig: Its occurrence in the field. *Vet. Rec.* 98: 476-479.
16. Guyton AC, Hall JE. 2007. *Tıbbi fizyoloji*, 11th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, s. 474-1044.
17. Hohlfeld JM. 2002. The role of surfactant in asthma. *Respir. Res.* 3: 4.
18. Hume R, Conner C, Gilmour M. 1996. Lung maturation. *P. Nutr. Soc.* 55: 529-542.
19. Karapınar T, Dabak M. 2008. Treatment of premature calves with clinically diagnosed respiratory distress syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 22: 462-466.
20. Lester GD. 2003. Foal diseases. Robinson NE, ed. *Current therapy in equine medicine* 5. Philadelphia, P.A: Saunders. p. 631-697.
21. Macpherson MC. 2000. Induction of parturition. Ball BA, ed. *Recent advances in equine theriogenology*. Publisher: International Veterinary Information Service. p. 1-6.

22. Mahaffey LW, Rossdale PD. 1959. A convulsive syndrome in newborn foals resembling pulmonary syndrome in newborn infants. *Lancet*. 7085: 1223-1225.
23. Manktelow BW, Baskerville A. 1972. Respiratory distress syndrome in newborn puppies. *J. Small Anim. Pract.* 13: 329-332.
24. Mc Geady TM, Quinn PJ, Fitz Patrick ES, et al. 2006. *Veterinary embryology*. UK: Blackwell Publishing, p. 229.
25. Meyerholz DK, Kawashima K, Gallup JM, et al. 2006. Expression of select immune genes (surfactant proteins A and D, sheep beta defensin 1, and toll-like receptor 4) by respiratory epithelia is developmentally regulated in the preterm neonatal lamb. *Dev. Comp. Immunol.* 30: 1060-1069.
26. Neergaard K. 1929. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z. Gesamte Exp. Med.* 66: 373-394.
27. Noter RH. 2000. Lung surfactants: Basic science and clinical applications. Claude L. ed. *Lung biology in health and disease*. New York: Decker Publishing, p. 207-248.
28. Noyan A. 2003. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji, 13. Baskı. Ankara: Meteksan Yayınevi, s. 516.
29. Pattle RE. 1955. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature*. 175: 1125-1126.
30. Pockels A. 1891. Surface tension. *Nature*. 43: 437-439.
31. Rau GA, Vieten G, Haitzma JJ. 2004. Surfactant in newborn compared with adolescent pigs: Adaptation to neonatal respiration. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 30: 694-701.
32. Rossdale PD, Silver M. 1982. The concept of readiness for birth. *J. Reprod. Fert.* 32 (suppl): 507-510.
33. Rossdale PD, Pattle RE, Mahaffey LW. 1967. Respiratory distress in a newborn foal with failure to form lung lining fluid. *Nature*. 215: 1498-1499.
34. Rota A, Crisci A, Maranghi L, et al. 2006. Concentration of lamellar bodies and the lecithin/sphingomyelin ratio in equine amniotic fluid at the time of delivery. *Vet. Res. Commun.* 30: 203-206.
35. Saxena S. 2005. Lung surfactant: The indispensable component of respiratory mechanics. *Resonance*. 10: 91-96.
36. Schmidt M, Sangild PT, Blum JW, et al. 2003. Combined ACTH and glucocorticoid treatment improves survival and organ maturation in premature newborn calves. *Theriogenology*. 61: 1729-1744.
37. Vestweber JG. 1997. Respiratory problems of newborn calves. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 13: 411-424.
38. Wilkins PA, Otto CM, Baumgardner JE, et al. 2007. Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: Consensus definitions. The Dorothy Havemeyer Working Group on ALI and ARDS in veterinary medicine. *J. Vet. Emergency Crit. Care*. 17: 333-339.
39. Williams MA, Schmidt AR, Carleton CL, et al. 1992. Short communication: Amniotic fluid analysis for ante-partum foetal assessment in the horse. *Equine Veterinary Journal*. 24: 236-238.