

## İNSAN VE HAYVANLARDA AKCİĞER SURFAKTAN SİSTEMİ VE ÖNEMİ

Mustafa Ortatlı<sup>1</sup>

M. Kemal Çiftçi<sup>1</sup>

### The Surfactant System of The Lung in Humans and Animals

**Summary:** In this article, the importance of surfactant system in animals and human beings was reviewed. The surfactant is synthesized by pneumonocyte type-II in the lung and consists mainly of lipids (90 %). This complex substance have an important role in reduction of surface tension, anti-edematous effect and facilitates air exchanges in alveoli. The composition of surfactant varies parallel with foetal development and it prepares the lung for postnatal respiration. Particularly in newborn child and animals, the surfactant deficiency causes important and fatal respiratory problems. On the other hand, many respiratory diseases can cause some changes in composition and quantity of surfactant in adults.

**Key words:** The surfactant system of the lung, hyaline membrans, Respiratory Distress Syndrome.

**Özet :** Akciğerde tip-II pnömositler tarafından salgılanan ve yapısı itibariyle % 90'ını lipidlerin oluşturduğu surfaktan sistemi, yüzey gerilimini azaltan, anti-ödematöz etkili ve gaz alış-verişini kolaylaştıran bir kompleksdir. Özellikle fetal gelişime paralel olarak surfaktanın bileşimi de değişiklik gösterir ve akciğeri doğum sonrası respirasyona hazırlar. Surfactan yetersizliği, özellikle yeni doğan yavrularda önemli ve öldürücü respiratör problemlere yol açar. Erişkinlerde ise pek çok akciğer hastalığında surfaktan miktarı ve bileşiminde belirgin değişiklikler meydana gelir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer surfaktan sistemi, Hiyalin membranlar, Respirator Distres Sendrom.

### Giriş

Surfactan, akciğer alveollerinin ve bronşioollerin iç yüzünü örten sıvı film tabakası içinde bulunan ve bu sıvının yüzey gerilimini azaltan, tip-II pnömositlerin salgıladığı yüzey aktif maddelerine verilen genel isimdir. Surfactan terimi, ingilizce yüzey aktif maddeleri anlamına gelen "Surface active agent = Surfactant" kelimelerinden köken almıştır ve alveol yüzeyindeki tüm aktif maddeleri ihtiva eder (Jahn, 1984; Kaup ve Drommer, 1985; Dörwald ve ark., 1991).

Bilindiği üzere alveol ve bronşioollerin iç yüzü sürekli bir sıvı film tabakasıyla kaplıdır. Moleküller arası çekici güç nedeniyle bütün sıvılarda belirli bir

yüzey gerilimi vardır. Bu gerilimin ölçü birimi "dyne"dir ve saf suyun yüzey gerilimi 1 cm. için 70 dyne iken, vüku sıvısında bu değer 50 dyne kadardır (Guyton, 1977). Fakat bu bile normalde alveoller kollabe etmeye yeterlidir. Ayrıca La Place kuralına göre alveol içindeki kollabe olmaya yönelik basınç, alveol yarıçapı ile ters orantılı olarak artar (Kaup ve Drommer, 1985). İşte surfaktan maddeleri buradaki sıvının yüzey gerilimini azaltmak suretiyle alveollerin kollapsına engel olur ve böylece respirasyonda önemli bir görev alır.

### Surfactan Sistemin Morfolojisi

Surfactanı salgılayan alveoler tip-II pnömosit'ler oldukça gelişmiş organellere ve mikrovilluslara sahiptirler. Bu organeller arasındaki "lamellar bodies" denilen multiveziküler yapılar

surfaktanla direkt ilişkilidir. Bu cisimcikler, yüzey aktif maddelerin intraselüler depo formudurlar ve sitoplazmanın yaklaşık % 18-24'ünü teşkil ederler (Rybicka ve ark., 1974; Breeze, 1985; Kaup ve Drommer, 1985). Bunlar sitoplazmadan alveol lümenine bırakılırken ilk önce çit veya parmaklık tarzındaki tubuler myelin'ler oluşur. Bunların açılması ve alveoler yüzeye doğru yayılmasıyla da yüzey filmi şekillenir (Jahn, 1984; Dörwald ve ark., 1991). Alveollerdeki surfaktanın fazlası, başlıca alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilerek, bir kısmı da siliumlarla üst solunum yollarına doğru itilerek uzaklaştırılır. Daha az bir kısmı da alveollerde emilerek yok edilir (Cheville, 1983; Breeze, 1985; Kaup ve Drommer, 1985).

### Surfaktanın Biyokimyası

Surfaktanın elde edilmesine, analizinde kullanılan metodlara, hayvanın türü ve yaşına göre surfaktan bileşimleri az çok farklı olabilmektedir. Genel olarak yetişkin hayvanlardaki akciğer yüzey aktif maddelerinin yaklaşık % 90'ı lipidler, % 8-10'u proteinler ve % 1-2 kadarı da karbonhidratlardan meydana gelmektedir. Surfaktanın lipid fraksiyonundaki en önemli madde ise fosfolipidlerdir ve % 85'den fazlasını teşkil ederler. Fosfolipidlerin de % 75-80'i Fosfatidilkolin (dipalmitol-fosfatidilkolin)'dir (Guyton, 1977; Jahn, 1984; Dörwald ve ark., 1991). Fosfolipidlerin yapısında Fosfatidilkolin'den başka, asit fosfolipidlerden; Fosfatidilgliserol, Fosfatidilserin ve Fosfatidilinositol ile nötral fosfolipidlerden; Fosfatidiletanolamin, Slingomyelin ve Lizolesitin bulunur. Bu maddelerden de Fosfatidilgliserol ve Fosfatidilinositol fonksiyonel açıdan daha önemlidir (Jahn, 1984; Kirkland ve Bray, 1988).

Yaşa bağlı surfaktan bileşimi: Fötusun uterus içindeki gelişimine paralel olarak surfaktan bileşimi de sürekli değişiklik arzeder. Gebeliğin sonuna doğru, yavruda Lesitin ve Fosfatidilgliserol payı güçlü bir şekilde artmasına karşılık Slingomyelin konsantrasyonu sabit kalır (Jahn, 1984; Kaup ve Drommer, 1985). Bu arada akciğerin gelişimi de hızlanır. Akciğer gelişiminin kontrolü için özellikle Lesitin / Slingomyelin (L/S) oranına bakılır. Bu oranın 2'den büyük olması durumunda akciğer gelişiminin tamamlandığı anlaşılır (Guyton, 1977;

Jahn, 1984).

Akciğerlerdeki surfaktan sistemin metabolizması, tip-II pnömositlerdeki reseptörler aracılığıyla tiroid hormonları tarafından kontrol edilmektedir (Cheville, 1983). Ayrıca bazı araştırmacılara göre (Dörwald ve ark., 1991; Kaup ve Drommer, 1985) surfaktan sentez ve salınımında hormonal mediatörler (örn; kolinerjik, beta-adrenerjik, glukokortikoid ve prostaglandin hormonlar gibi) ile sempatik sinir sistemi de etkili olmaktadır.

### Surfaktanın Fonksiyonları

1. Antiatelektatik etki: Surfaktanın en önemli görevi, alveollerdeki sıvının yüzey gerilimini düşürmesidir ve bu suretle de alveollerin kollapsına engel olur. Çünkü normalde akciğerler sürekli olarak göğüs kafesinden ayrılmaya ve kollabe olmaya eğilimlidir. Bu temayütün 1/3'ünü akciğer dokusundaki elastik iplikler, 2/3'ünü de alveollerdeki sıvının yüzey gerilimi teşkil eder (Rybicka ve ark., 1974; Guyton, 1977; Jahn, 1984; Breeze, 1985). Surfaktan bu sıvının yüzey gerilimini azaltmak suretiyle kollapsı önler.

2. Antiödematöz etki: Surfaktan kan sıvısının alveol boşluğuna sızmasını da önler. Yüzey gerilimini azaltmak suretiyle alveol duvarındaki hidrostatik / onkotik basınç dengesini ve intersitisyel sıvı akımını düzenler (Guyton, 1977; Jahn, 1984; Kaup ve Drommer, 1985;). Bu suretle de akciğerde ödem oluşumu engellenir.

3. Yabancı partiküller üzerine etki: Akciğere ulaşmış nonspesifik partiküller üzerine surfaktanın iki etkisi vardır. Birincisi, yabancı maddelerin surfaktan içinde tutulması ve ekspirasyonla bronşlara ve sonra da siliumlarla üst solunum yollarına itilmesi, ikincisi ise; surfaktanın, makrofajların bakterisid etkisini artırarak yabancı partikülleri fagosite etmesini kolaylaştırması ve hızlandırmasıdır (Guyton, 1977; Kaup ve Drommer, 1985).

4. Gaz alış-verişine etkisi: Surfaktan, oksijenin hem çözünme ve eriyebilirliğine yardım eder, hem de solunan havadaki diğer maddelerden anındır. Ayrıca gazların alveoldeki sıvı film tabakasından geçişini kolaylaştırır (Guyton, 1977; Kaup ve Drom-

mer, 1985).

5. Terminal solunum yollarına etkisi: Akciğerdeki yüzey aktif maddeleri terminal bronşilerin stabilizasyonunu sağladığı gibi, bronşial mukusun kayganlığını da sağlar. Böylece mukusun dışarı çıkarılmasını kolaylaştırmış olur (Guyton, 1977; Breeze, 1985; Kaup ve Drommer, 1985).

### **Surfaktan Sistemin Akciğer Hastalıklarıyla İlişkisi**

Akciğerde ortaya çıkan hemen hemen tüm hastalıklarda, surfaktan sisteminde de az çok değişiklikler görülmektedir. Bunlarda, surfaktanın hiç olmayışı, yetersiz oluşu veya oranının değişmesi gibi durumların yanısıra, surfaktan salgılayan hücrelerdeki değişiklikler söz konusudur. Surfaktanla ilgili en önemli hastalık şüphesiz insanlardaki Hiyalin Membran Hastalığı (HMH)'dir. Bu hastalığın hayvanlardaki şekli olan Respirator Distres Sendrom da hemen hemen aynı bulguları gösterir.

1. Respirator Distres Sendrom (RDS) : Bu tanım altında insan ve hayvanlardaki, solunum güçlüğüne neden olan, sebebi tam bilinmeyen ve alveollerde hiyalin membranlar şekillenmesiyle karakterize hastalıklar anlaşılır. Hiyalin membranlar, bir zar gibi alveollerin iç yüzünü kapladığı ve mikroskopta pembe, parlak-homojen görüldüğü için bu isim verilmiştir. Hastalığın en önemli nedeni olarak, fetal dönemdeki yetersiz veya olgunlaşmamış surfaktan terkihi ve epitellerdeki permeabilite artışı gösterilmektedir (Guyton, 1977; Kaup ve Drommer, 1986). Bunun sonucunda alveollerdeki sıvının yüzey gerilimi yüksek olmakta ve ayrıca alveol içine sızan sıvı miktarı artmaktadır. Bunlar da alveollerin kollapsına neden olmaktadır.

Diğer solunum güçlüğü sendromlarında yavru, doğum anından itibaren solunum güçlüğü göstermesine karşılık, bu hastalıkta doğumda normal görünen yavru bir müddet sonra, giderek artan bir solunum güçlüğü ile karşılaşır. Eğer zamanında önlem alınmazsa akciğer ödemi, kollaps ve asfeksi sonucu yavru hızla ölüme sürüklenir (Guyton, 1977; Kaup ve Drommer, 1986; Robbins ve Kumar, 1990).

İnsanlarda akciğer gelişiminin yetersizliği so-

nucu gelişen HMH'na karşı korunmada en etkili yol önceden önlem almaktır. Daha yavru doğmadan önce amnion sıvısından örnekler alınarak surfaktan oranları, özellikle de L/S oranı incelenmekte ve bu oranın 1'in altında olması durumunda söz konusu hastalık riski ortaya çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda doğumu geciktirmek, anneye steroid preparatları vererek fötüs akciğerinde tip-II pnömosit gelişimini hızlandırmak ve yavru doğar doğmaz özel bakıma almak gibi önlemler alınabilir. Tedavi maksadıyla akciğer gelişimini hızlandırmak için kortizol veya tiroid hormonları verilmektedir (Jahn, 1984; Kaup ve Drommer, 1986; Robbins ve Kumar, 1990). Bundan başka, Karnitin'in serbest yağ asitlerine etkisiyle de tip-II pnömositlerde surfaktan üretimi artırılabilir. Yine ayrıca, tabii veya sentetik surfaktan karışımları verilebilirse de tedavi şansı az veya geçici olmaktadır (Jahn, 1984; Kaup ve Drommer, 1986; Dörwald ve ark., 1991).

Hayvanlarda RDS daha çok erken doğmuş ve L/S oranı 1.5 civarında olan buzağı ve domuz yavru- rularında önem arzeder. Mikroskopik olarak akciğerde hiyalin membranlar, alveoler ve intersitisyel ödem görülür. Domuz yavru- rularında tipik ekspiratuvar soluk sesi duyulur ve hastalığa havlamak anlamına gelen "Barker Sendromu" adı verilir. Bu hayvanlarda konjenital hipotiroidizm ve buna bağlı tüsüzlük, derialtı ödemleri, yetersiz kemikleşme ve adren fonksiyonunda azalma vardır. Hipotiroidizm ve RDS'nin birlikte bulunması bu hastalığa özellik kazandırmaktadır (Kaup ve Drommer, 1986).

2.Yetişkin hayvanlarda RDS: Yetişkinlerdeki Adult Respirator Distres Sendrom (ARDS) klinik olarak, kalple ilgisi bulunmayan bir akciğer ödemi ve akciğer yetmezliği şeklindedir. Sebebine göre patolojik temel lezyonlar, kan-hava bariyerinin ya epiteliyal ya da vasküler bölümüne yerleşmekte ve permeabilite artışına neden olmaktadır. Önce interalveoler septumlarda proteinden zengin bir ödem sıvısı birikir ve sonra alveol boşluğuna geçer. Fibrin ve hücre artıklarını içeren bu sıvının koagulasyonu ile de, alveol duvarlarını döşeyen hiyalin membranlar oluşur. Ödem sıvısı içindeki protein moleküllerinin surfaktanın yüzey aktivitesini engellediği ileri sürülmektedir (Jahn, 1984; Kaup ve Drommer, 1986; Kirkland ve Bray, 1988; Dörwald

ve ark., 1991).

ARDS akut veya kronik olabilir. Akut safhada intersitisyel ve alveoler ödem, tip-I pnömositlerde dejenerasyon, tip-II pnömositlerde ise proliferasyon başlangıcı görülür. Endotelinde de hafif değişiklikler görülebilir. Kronik safha her zaman gelişmeyebilir fakat, mononükleer hücre infiltrasyonu, interalveoler difüz fibrozis ve mezenkimal proliferasyon kronik salmayı tanımlar. Tip-II pnömositlerde surfaktan sentez ve kontrolü de bozularak, bu hücreler proliferer olur ve alveoler epitelizasyon (fötalizasyon) şekillenir (Kaup ve Drommer, 1986).

Ruminantlarda hiyalin membranlı akciğer ödeminin gelişmesi "Fog Fever" (Çayır-Mera amfizemi)'in mikroskopik bir belirtisidir. Nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber, L-triptofan'ın rumende laktobasilluslar tarafından parçalanmasıyla açığa çıkan 3-Metil indolün bronşiol, alveol ve endotel hücrelerinde hasar meydana getirdiği bildirilmektedir (Kaup ve Drommer, 1986; Kirkland ve Bray, 1988). Sonuçta intersitisyel ve alveoler ödem, yaygın intersitisyel amfizem, hiyalin membranlar ve alveollerde epitelizasyon şekillenir. Klinik olarak solunum güçlüğü ve köpüklü bir salivasyon dikkati çeker.

3. Atların Kronik Obstrüktif Bronşitis (KOB) hastalığı: Dörwald ve ark.(1991) ile Jahn (1984)'a göre hasta atlarda özellikle Fosfatidilkolin ve Fosfatidilgliserol oranı önemli derecede küçülmektedir. Bu oran klinik araştırmalarda KOB mevcudiyeti için önemli bir parametredir. Hasta hayvanların tracheal sekretlerinde, surfaktan materyallerini fagosite etmiş köpüklü makrofajlar, alveoler bölgede fibrozis ve tip-II pnömositlerde kuvvetli bir hiperplazi ile alveoler amfizem görülür (Kaup ve Drommer, 1986).

4. Alveol epitellerindeki kübikleşme bilhassa koyunların kronik progressif pnömoni (Maedi) olayında ve sığırlar ile atların "Çiftçi Akciğeri" olarak bilinen atipik intersitisyel pnömonilerinin kronik safhasında da görülebilmektedir (Cheville, 1983; Kaup ve Drommer, 1986). Maedi, inkubasyon süresi uzun, klinik seyri yavaş ve progressif bir viral intersitisyel pnömonidir. Çiftçi akciğeri hastalığı ise geç sonbahar ve kış aylarında ahırda beslenen

hayvanlarda ortaya çıkan, Aktinomycet sporlarının oluşturduğu allerjiye dayanan ve akciğer amfizemiyle karakterize bir hastalıktır. Her iki olayda da klinik olarak solunum güçlüğü, bazen öksürük ve zayıflama görülür. Tip-II pnömosit proliferasyonu ve hiyalin membranlar Surfaktan Sisteminin bu hastalıklardaki iştirakini göstermektedir.

Bunların yanında ekzojen nedenlerden ilen gelen (örn; polenler, zararlı gazlar, ilaçlar ve zehirler, röntgen ışınları, mikroorganizmalar) çeşitli pnömopati'ler, sistemik hastalıklar dahilindeki pnömopati'ler (örn; Diabetes mellitus, Romatoid arthritis) ve sebebi tam bilinmeyen intersitisyel pnömopati'ler (Hamman-Rich sendromu ve Goodpastur sendromu gibi) söz konusudur (Kaup ve Drommer, 1985; Kaup ve Drommer, 1986; Robbins ve Kumar, 1990). Hiyalin membranların şekillendiği bu hastalıklarda, alveoler bölgede görülen difüz fibröz alveolitisi ve tip-II pnömosit proliferasyonu sonucu etkenin şiddet ve çeşidine göre surfaktanın sentez ve sekresyonu yavaşlamakta veya artmaktadır. Hiyalin membranlara ayrıca verminöz pnömonilerde, üremide ve irkiltici gazların inhalasyonunda da rastlanmaktadır.

Sonuç olarak, büyük oranda fosfolipidlerden oluşan surfaktan kompleksi, akciğerlerdeki sıvının yüzey gerilimini düşürmek suretiyle hem solunumu kolaylaştırır ve hem de akciğerlerin stabilizasyonuna yardım eder. Surfaktan eksikliğinde insan ve hayvanların akciğer alveollerinde hiyalin membranlar gelişerek, özellikle yeni doğan veya premature yavrualarda önemli solunum problemleri ortaya çıkar. Böyle olaylarda surfaktan sistemi geliştirici tedbirlerin alınması esastır.

### Kaynaklar

- Breeze, R.(1985).Structure, function and metabolism in the lung. Vet.Clin.North Am.:Food Anim.Practice. 1 (2).219-235.
- Cheville, N.F.(1983).Cell Pathology. Sec.Ed.,The Iowa State University Press.Ames,Iowa, U.S.A.
- Dörwald, M., Rosche, G.V. und Gerull, A. (1991). Zur Surfactantphospholipidzusammensetzung im Tra-

cheobronchialsecret des Pferdes und ihrer klinischen Relevanz für die Beurteilung des Lungenstatus bei chronisch Lungenkranken Pferden. Wien.Tierarztl.Mschr. 78 (4),118-126.

Guyton, A.C.(1977).Fizyoloji. W.B.Saunders Company, Philadelphia, Çev.Ed.:Prof.Dr.A Kazancıgil, Güven Kitabevi, Ank.

Jahn, W.(1984).Surfactant-Phospholipide im Tracheobronchialsekret von gesunden und chronisch Lungenkranken Pferden. Diss. Tierarztl. Hochsch., Hannover

Kaup, F.J. und Drommer, W.(1985).Das Surfactantsystem der Lunge, Teil-I: Morphologie, Zusammensetzung und Funktion des Sürfaktantsystems bei Mensch und Tier-eigene Befunde und Literaturübersicht. Berl. Münch. Tierarztl. Wschr. 98, 073-

085.

Kaup, F.J.und Drommer, W.(1986).Das Surfactantsystem der Lunge, Teil-II: Störungen des Sürfaktantsystems und ihre Bedeutung für die Veterinarmedizin. Berl.Münch. Tierarztl.Wschr. 99, 077-085.

Kirkland, J.B.and Bray, T.M.(1988).The effect of 3-methyl indole on the quantity and functional quality of lung surfactant. Can.J.Physiol.Pharmacol. 66(7),895-900,

Robbins, S.C. and Kumar, V.(1990).Basic Pathology. 4th Ed.,Çev.Ed.Prof.Dr. Ö.Uluoğlu, W.B.Saunders Co. Güneş Kitabevi, Ank.

Rybicka, K., Daly, B.D.T., Migliore, J.J. and Norman, J.C.(1974).Ultrastructure of pulmonary alveoli of the calf. Am.J.Vet.Res. 35(2),213-222.