# سورفاکتانت ریوی:
# ویژگیهای بیوفیزیک، بیوشیمی و بالینی

دکتر مجتبی سرکندی

## تاریخچه

تحقیق در مورد سورفاکتانتها به سال ۱۹۲۹ باز می‌گردد، در آن سال اولین مطالعه (توسط Von Neergrand) انجام گرفت. در این بررسی مشخص گردید که فشار لازم برای پر شدن ریه با هوا بیشتر از هنگامی است که با مایعات پر می‌گردد. برای توضیح این امر، محققین بیان کردند که با کاهش کشش سطحی بالای هوا / آب، آلوئولها تثبیت می‌شوند.

در سال ۱۹۴۶، عده‌ای از محققین (Thannhauser و همکاران) گزارش نمودند که بافت ریه محتوی مقدار زیادی لیپیددی پالمیتیل لسیتین (دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین) می‌باشد، در آن مطالعه هیچ ارتباطی بین میزان لیپید و تثبیت آلوئولها پیدا نگردید.

فرضیه مواد فعال سطحی در سال ۱۹۵۵ (توسط Pattle) مطرح و به دنبال آن گروهی از پژوهشگران (Clements و همکاران) نشان دادند که برحسب میزان تراکم فیلم‌های سطحی از عصاره‌های ریوی، کشش سطحی کاهش می‌یابد. همان گروه بود که برای اولین بار بر روی خواص کاهندگی کشش سطحی چندین بخش لیپیدی مطالعه کرد و دریافتند که بخش فسفولیپیدی کشش سطحی را کاهش می‌دهند و بخشهای دیگر لیپیدی (کلسترول، تری اسیل گلیسرول و اسیدهای چربی) آن را مهار می‌نمایند، در همان مقاله بیان شد که فعالیت دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین (DPPC) مشابه فسفولیپیدهای جدا گردیده از ریه تازه گاو (beef) می‌باشد.

از سوی دیگر، دو محقق نشان دادند (Avery و Mead) که کشش سطحی در عصاره ریه جنین‌های با وزن کمتر از ۱۲۰۰ - ۱۱۰۰ گرم و آنهایی که در اثر ابتلا به بیماری غشاهیالین می‌میرند، بیش از میزان مورد انتظار است. آنها این مسئله را به نقص مواد فعال سطحی نسبت دادند.

در سال ۱۹۶۷، نشان دادند که DPPC به هنگام تکامل ریه تولید و به فضای آلوئولی ترشح می‌گردد. چند سال بعد آزمایش تشخیص برای تعیین میزان تکامل ریه با استفاده از نسبت لسیتین به اسفنگومیلین در مایع آمنیوتیک طراحی و بکار برده شد(۱).

Hallman و همکاران در سال ۱۹۷۵ کشف کردند که فسفاتیدیل گلیسرول (PG) در توزیع سورفاکتانت نقش به سزایی دارد و سطح این فسفولیپید در کودکانی که از سندرم زجر تنفسی (RDS) رنج می‌برند، کاهش می‌یابد(۲).

گرچه اولین درمان جایگزینی با سورفاکتانت در نوزادان مبتلا به RDS

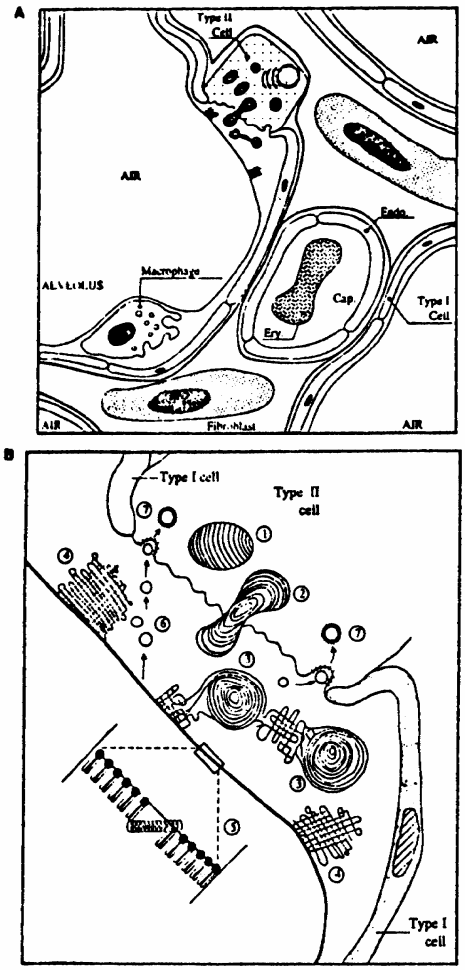
موفقیت‌آمیز بود، در مرحله بعد دریافتند که عصاره‌های لیپیدی به تنهایی اثر کاملی ندارند و از این رو، توجه به حضور و نقش پروتئین‌ها در سورفاکتانت جلب گردید. این امر منجر به گسترش فرآیند تحقیق در زمینه بیولوژی مولکولی، ساختمان و خواص پروتئینهای سورفاکتانت ریوی شد. نامگذاری این پروتئینها در ابتدا دچار هرج و مرج بود ولی در سال ۱۹۸۸ روش نامگذاری آنها تغییر کرد و بدین نحو نامگذاری گردیدند: پروتئین سورفاکتانت (SP) C،B،A و به دنبال آن پروتئینی که اخیراً کشف شد، SP-D خواندند(۳).

امروزه مشخص گردیده است که علاوه بر خاصیت بیوفیزیک، سورفاکتانتها در دفاع ریه نیز نقش دارند(۳).

## ویژگیهای آناتومی ریه

ریه حجم زیادی از بدن را اشغال می‌کند(۶٪ حجم بدن) و دارای سطح داخلی وسیعی هستند. ریه پستانداران، کیسه‌های غشایی می‌باشند که به کیسه‌های کوچکتر (آلوئولها) تقسیم می‌شوند و سطح تبادل گازها را افزایش می‌دهند. اندازه‌گیری سطح ریه انسان نشان می‌دهد که یک سانتی‌متر مکعب از بافت ریه دارای سطح تبادلی معادل ۳۰۰ سانتی‌متر مربع است. از آنجایی که حیوانات خون گرم نیاز به سرعت در برداشت اکسیژن دارند، سطح گسترده‌ای لازم است.

تبادل گاز در ریه در آلوئولها صورت می‌پذیرد. برونشها و انشعابات آنها تنها لوله‌های ارتباطی هستند، آلوئولها به شکل حباب می‌باشند و انحنای زیادی دارند(شکل ۱). اکسیژن از آلوئولها به مویرگها انتشار می‌یابند و




شکل ۱

دی‌اکسید کربن نیز از مویرگها به آلوئولها وارد می‌شوند. نیروی جاذبه بین مولکولهای مایع در سطح نمناک داخلی باعث ایجاد کشش سطحی می‌گردند، که آن نیز به نوبه خود مسئول متراکم ساختن حبابها و در نهایت ناپدید شدن آنها می‌باشد، این تمایل با حضور ماده‌ای که کشش

سطحی را کاهش می‌دهد، به حداقل می‌رسد. بازدم منجر به کاهش مساحت ریه و کشش سطحی می‌گردد در حالی که افزایش کشش سطحی به هنگام افزایش مساحت ریه(بعد از دم) مشاهده می‌گردد(۴).

## ترکیب سورفاکتانت

سورفاکتانت به وسیله سلولهای تیپ II آلوئولی در ریه تولید می‌شود که برای آن می‌توان دو مخزن مهم در نظر گرفت:

۱ـ داخل سلولی

۲ـ خارج سلولی

اجسام مطبق (Lamellar bodies)در سلولهای تیپ II مخزن داخل سلولی هستند و نقش آنها ذخیره سورفاکتانت قبل از رهایی به فضای آلوئولی می باشد.

سورفاکتانتی که به فضای آلوئولی ترشح می‌گردد، مخزن خارج سلولی را تشکیل می‌دهد . این نوع سورفاکتانت را می توان براحتی با شستشوی برونکوآلوئولی (BAL) جمع آوری کرد. چنانچه سورفاکتانت خارج سلولی چندگونه حیوانی مقایسه گردد، ترکیبات شیمیایی زیادی مشاهده می شود. سورفاکتانت ریوی از دو بخش عمده تشکیل می گردد:

۱ـ **لیپیدها**: ۹۰٪ سورفاکتانت را تشکیل می‌دهند و قسمت اعظم آنها لیپید می‌باشد. فسفاتیدیل کولین (PC) که به عنوان جز مهم سورفاکتانت شناخته می شوند، ۸۰-۷۰ در صد میزان لیپید آن را تشکیل می‌دهند و ۵۰ تا ۷۰ درصد PC اشباع شده می‌باشد (بخصوص در فرم DPPC). فسفاتیدیل گلیسرول آنیونی تقریباً ۸٪ لیپیدها را تشکیل می‌دهند، فسفاتیدیل اتانول آمین ، فسفاتیدیل اینوزیتول، فسفاتیدیل سرین ، لیزوفسفاتیدیل کولین، اسفنگومیلین و آنالوگ پلاسموژن PC اجزای دیگر سورفاکتانت ریوی می‌باشند. از لیپیدهای دیگر می‌توان به کلسترول (۴/۲٪ وزن تام سورفاکتانت)، تری گلسیرول و اسیدهای چرب آزاد اشاره کرد(۵).

۲ـ **پروتئینهای ویژه سورفاکتانت**: ۱۰٪ سورفاکتانت را تشکیل می‌دهند. چهارنوع پروتئین شناسایی شده‌اند که به دو گروه تقسیم می‌گردند.

۲ـ الف ـ پروتئین‌های سورفاکتانت هیدروفیلی: SP-A و SP-D

۲ـ ب ـ پروتئین‌های سورفاکتانت هیدروفوبی: SP-B و SP-C

این چهار نوع پروتئین مختص به ریه هستند و تقریباً به طور انحصاری در ریه یافت می‌شوند. SP-A و SP-D ممکن است نقش مهمی در خط اول دفاع برعلیه پاتوژنهای تنفسی بازی کنند. احتمالاً SP-A در تشکیل تک لایه‌ای که کشش سطحی را کاهش می‌دهد، نقش تنظیمی دارد. در سال ۱۹۷۲ دو محقق (King و Clements) گزارش کردند که لیپیدهای سورفاکتانت سگ قادر به تشکیل فیلمهای سطحی پایدار با کشش سطحی پایین می‌باشند اما این فرآیند با استفاده از سورفاکتانت کامل سگ (حاوی پروتئین)، با سرعت بیشتری روی می‌دهد.

این مشاهده دال بر آن است که حضور پروتئین‌های سورفاکتانت برای عملکرد بهینه ریه ضروری است (۶).

## تنظیم سنتز فسفولیپیدها و ترشح آنها

اجزای لیپیدی پروتئینی سورفاکتانت درون

اجسام مطبق به لایه سیال در مرز آلوئول‌ها ترشح می‌شوند. چند عامل در سنتز و ترشح فسفولیپیدها موثر هستند که می‌توان به عصب، فاکتورهای پاراکرین و نیروهای فیزیکی اشاره کرد. با این وجود، اغلب مطالعات برای تنظیم ترشح با سلولهای تیپ II ایزوله انجام گرفته است. ترشح فسفولیپیدها در اثر کشش مکانیکی و مواد مختلف (آگونیستهای گیرنده وازوپرسین، پورین و $\beta$آدرنرژیک) تحریک شده و با افزایش $Ca^{+2}$ ستیوزولی، cAMP و فعال سازی پروتئین کیناز در ارتباط است. عواملی مثل تغذیه، سن و کار فیزیکی بر روی ترکیب فسفولیپیدهای سورفاکتانت موثر می‌باشد(۷).

## متابولیسم سورفاکتانت خارج سلولی

بعد از ترشح، سورفاکتانت به ساختمان خاصی به نام «میلین توبولی» (Tubular myelin) تبدیل می‌شود که تک لایه (Monolayer) از آنها تشکیل می‌یابد (شکل ۱). زنجیره اسید چرب هیدروفوب ملکول فسفولیپید در هوا و سر قطبی آن در فازپایینی قرار می‌گیرند. فسفولیپیدهای سورفاکتانت تشکیل فیلمهای سطحی پایدار با کشش سطحی پایین (برحسب میزان تراکم) می‌دهند؛ اگر پروتئینهای هیدروفوبی وجود داشته باشند، جذب فسفولیپیدها از فاز پایینی به فیلم سطحی به سرعت انجام می‌گیرد. جذب فسفولیپید برای تامین فضاگیری ملکولی سطح هوا/آب به هنگام باد کردن ریه لازم است. تشکیل تک لایه تنها با پروتئین‌های هیدروفوب تحریک نمی‌شود، بلکه گزارش شده است که SP-B ممکن است به تنهایی کشش سطحی را با افزایش پایداری جانبی لایه فسفولیپیدی کاهش دهد. ترکیب تک لایه در جذب مواد فعال سطحی به آن بسیار مهم می‌باشد.

به هنگام بازدم، در سطح هوا/آب کشش سطحی، تک لایه از DPPC غنی می‌شود. این فرآیند ممکن است با ورود انتخابی DPPC در موقع جذب یا با خروج انتخابی اجزای دیگر از فیلم سطحی طی کاهش مساحت سطح روی دهد. به هنگام دم بعدی و افزایش مساحت سطح آلوئولها، پروتئین‌های سورفاکتانت هیدروفوبی توزیع مجدد لیپیدها را اصلاح می‌کنند و طی این فرآیند، ترکیباتی سورفاکتانتی از سطح مشترک خارج و به سلولهای تیپ II باز می‌گردند تا مجدداً مورد استفاده قرار گیرند(۸).

## پروتئین‌های سورفاکتانت هیدروفیلی

پروتئین‌های SP-A و SP-D مربوط و متعلق به زیرگروه لسیتینهای پستانداران به نام کوللستین (یا لسیتینهای نوع C، گروه III) می‌باشند. این گروه از پروتئین‌ها قابل حل هستند و اولیگومرهایی دارای دومین (Domain) شناسایی کربوهیدراتی باپایانه COOH- و دومین شبه کلاژن باپایانه NH2- می‌باشند. SP-A و SP-D در خط اول دفاع ریه نیز نقش دارند(۹).

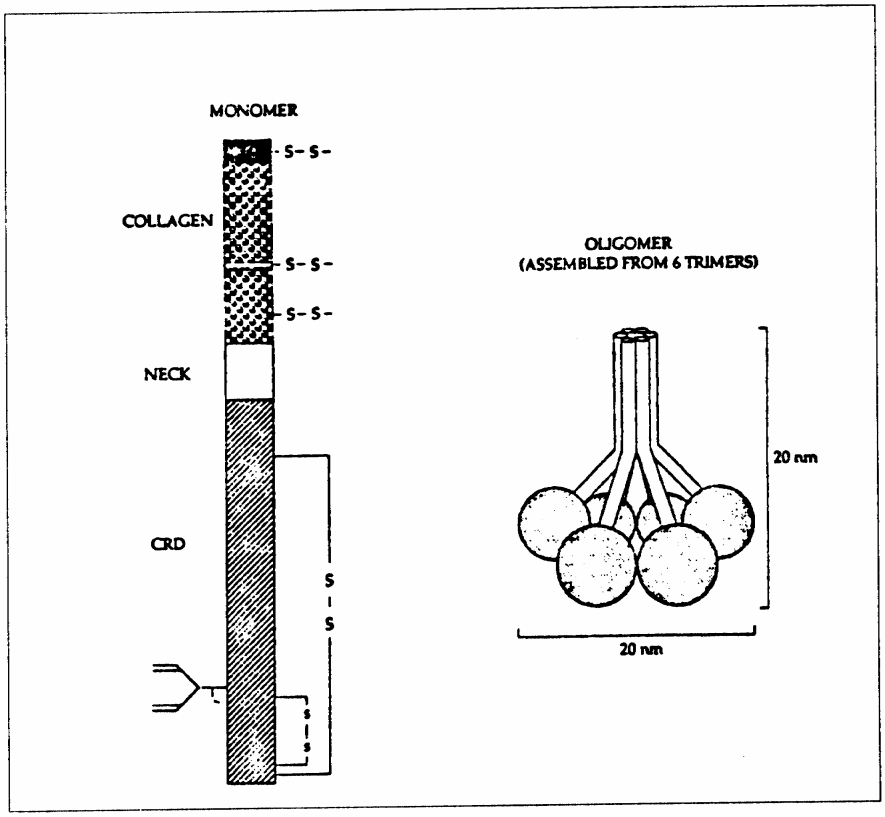
### ساختمان SP-A

SP-A اولین پروتئین سورفاکتانتی بود که تخصیص و تعیین ساختمان شد، نوع انسانی آن از ۲۴۸ اسید آمینه تشکیل یافته است. چنانچه ساختمان اولیه SP-A در چند گونه باهم مقایسه گردند، تشابه زیادی بین آنها به چشم می‌خورد.

ساختمان اولیه SP-A از چهار دومین تشکیل شده است: ۱ـدومین باپایانه آمینی، ۲ـدومین کلاژنی، ۳ـدومین گردنی و ۴ـدومین شناسایی کربوهیدراتی (CRD) (شکل ۲).

بخش پایانه آمینی SP-A ترشح شده، لیپیدی کوتاه با ۷ اسید آمینه می‌باشد که در موقعیت ۶ آن دارای یک اسیدآمینه سیستئین است، این اسید آمینه یک پیوند دی سولفیدبین زنجیره‌ای تشکیل می‌دهد که این عمل ممکن است به در یک ردیف قرار گرفتن زیر واحدهای SP-A به هنگام تجمع اولیگومرهای تکامل یافته کمک کند(در بعضی گونه‌ها یک جایگاه گلیکوزیلاسیون در این منطقه‌شناسایی شده است).

بخش بعدی SP-A یک قسمت شبه کلاژنی با ۷۳ اسید آمینه می‌باشد که از ۲۴ پپتید سه گانه تکراری با ترتیب $Gly\text{-}X_{aa}\text{-}Y_{aa}$ (در ۱۳ تا از ۲۴ تکرار، $Y_{aa}$ = هیدروکسی پرولین) تشکیل یافته است. فقط بین سیزدهمین و چهاردهمین، پپتید سه گانه قطع میشود و سیستئین جایگزین گلیسین در پپتید سه گانه می‌گردد. این ناحیه به صورت مارپیچ سه‌گانه شامل سه زیر واحد کاملاً مشابه پیچ می‌خورد. در یک دسته




شکل ۲

۱۸ تـایی SP-A، ۶ مـارپیچ سـه گـانه تـجمع پـیدا می‌کند. این منطقه از SP-A به یک ساختمان شبه میله‌ای با ارتفاع ۲۰ نـانومتر شـباهت دارد. قـطع ترتیب تکراری ناحیه شبه کـلاژنی (بـعد از پـپتید سـه گـانه سـیزدهم) در مـیله کـلاژن ایـجاد یک پیچ‌خوردگی قابل انعطاف می‌نماید. ناحیه پایانی کـربوکسیلی (کـه بـه دو مـنطقه گـردن و CRD تقسیم می‌شود) از ۱۴۸ اسید آمینه تشکیل یـافته است و یک دومـین لسـیتینی از نـوع C را تشکـیل مـــی‌دهد. احـــتمالاً نـــاحیه گـــردن در پـــیوند فسفولیپیدی نقش دارد. با این وجود، این دومین نمی‌تواند توجیه کننده تمام فعالیت پیوند SP-A به لیپید باشد. نقشه اپی‌توپ نشان می‌دهد که CRD نـیز در پـیوند SP-A بـه لیـپید دارای نـقش است، بخصوص $Glu^{(202)}$ تا $Met^{(207)}$ بـرای فـعالیتهای بیولوژیک مهم هستند. CRD حـاوی یک جـایگاه اتـصالی کـربوهیدرات ویـژه وابسـته بـه $Ca^{+2}$ می‌باشد.

بین اسیدهای آمـینه ۱۳۵، ۲۲۶ و ۲۰۴، ۲۱۸ دو پیوند دی سولفید وجود دارد که وظـیفه آنـها پایداری سـاختمان است. CRD در مـوقعیت ۱۸۷ گلیکوزیله می‌باشند. بخش کربوهیدراتی احتمالاً در تـجمع لیـپیدی و شـناسایی ویـروسها نـقش دراد(۹،۱۰).

## خواص SP-A

SP-A بـه طـور مسـتقیم مسـئول خـواص کـاهندگی کشش سـطحی سـورفاکـتانت ریـوی نیست و بیشتر نقش تنظیمی دارد. میزان بیش از حـد SP-A در غـدد بـرونشی و تـراشـه‌ای و در اپـی‌تلیوم راهـهای هـدایت کـننده هـوایـی نشـان دهـــنده اهـــمیت عـــملکردهای ویـــژه غـیر سـورفاکـتانتی و نـقش آن در دفـاع مـیزبان می‌باشد.SP-A(SP-D) احـتمالاً وظـیفه شـناسایی غیر وابسته به آنتی بادی و پاکسازی پاتوژنها در مایع آمنیوتیک را برعهده دارد.

**تشکیل میلین توبولی:** سورفاکتانت بعد از خروج از اجسام مطبق و رسیدن به لایه سیال که در کـنار فـضای آلوئـولی قـرار دارد، بـه مـیلین توبولی تبدیل می‌شود. در میلین توبولی، SP-A در گوشه‌های شبکه میلینی تـوبولی قـرار مـی‌گیرد. فسـفولیپیدها و پـروتئین‌ها بـه صـورت خـارج سلولی در این ساختمان ذخیره می‌شوند تا بـعداً به تک لایه وارد گـردند. SP-A بـرای تشکـیل ایـن شبکه کاملاً ضروری است.

SP-A باعث تجمع وزیکولهای لیپیدی از طریق وابسته به کلسیم می‌شود، تجمع ناشی از SP-A به دومین کـلاژنی دست نـخورده بسـتگی دارد. در غلظت فیزیولوژیک خارج سلولی $Ca^{+2}$ ، SP-A با خـود نـیز تـجمع حـاصل مـی‌کند، تـداخـلات SP-A.....SP-A از طـــریق بـــخش CRD و اولیگـوساکـاریدی بـرای تشکـیل مـیلین تـوبولی ناشی از SP - A با اهمیت است.

تشکیل ساختمانهای غشـایی گسـترده بـرای جـلوگیری از غـیرفعال سـازی سـورفاکـتانت توسط پروتئین‌های سرم مهم می‌باشد. SP-A در in vitro بـاعث بـرگشت مـهار فـعالیت سـطحی عصاره سورفاکتانت توسط پـروتئین‌های سـرم شده است. در ریه بیماران مبتلا بـه RDS، مـیلین توبولی مشاهده نمی‌شود که به علت عمر کـوتاه SP-A می‌باشد(۱۰،۱۱).

**تنظیم ورود فسفولیپید به تک لایه:** نـقش تنظیمی SP-A در جهت تنظیم ورود فسفولیپید به تک لایه است که احتمالاً در ارتباط با تشکیل میلین

تـــوبولی مـــی‌باشد. افـــزودن SP-A بـــه اجـــزای سورفاکتانت هـیدروفوب در in vitro مـنجر بـه افـزایش جـذب فسـفولیپید مـی‌گردد. SP-A قـادر است که از طریق مسیر غیر وابسته به کلسیم بـه فسفولیپیدها اتصال یابد. به عـلاوه، SP-A تـمایل زیادی برای DPPC دارد. این خواص ممکن است برای غنی ساختن سطح فیلم با DPPC طی دخول فســفولیپیدها نـاشی از پـروتئین سـورفاکتانت هیدروفوبی به تک لایه مهم باشد (۹،۱۱).

**تنظیم برداشت و ترشح فسفولیپید:** SP-A در تـنظیم هـمواسـتاز سـورفاکتانت نـیز مـوثر می‌باشد. SP-A به سلولهای تیپ II پیوند یـافته و تـــرشح PC را مـــهار مـــی‌کنند. دومـــین پـــایانه کربوکسیلی مسئول پـیوند بـه سـلولهای تـیپ II و در نـــتیجه تـنظیم تـرشح فسـفولیپید است. یافته‌های حـاصل از مـطالعه بـر روی سـلولهای تیپ II ایزوله بیانگر آن است کـه SP - A انـتقال فسفولیپیدها را (از آلوئولها) افزایش می‌دهند. در ســلولهای تـیپ II، تـعدادی مـلکول شـناسایی شده‌انـد کـه بـا SP-A پـیوند بـرقرار مـی‌کنند امـا تاکنون نتوانسته‌اند مشخص کـنند کـه کـدامـیک رســپتور عــملکردی SP-A مـی‌باشند. بـرداشت موضعی وابسته به غلظت بیش از آندوستیوزی که به وسیله رسپتور صورت مـی‌پذیرد، تـوجیه کننده اثرات SP-A در برداشت لیپید است. بخشی از کـلیرانس لیـپیدها کـه تـوسط مـاکـروفاژهای آلوئـــولی انـــجام مـــی‌گیرد، بـــا SP-A افـــزایش می‌یابند(۹،۱۰).

**فـــعال‌سازی مـــاکـــروژهای آلوئـــولی:** مشاهدات نشـان مـی‌دهند کـه SP-A مـمکن است بـــاعث القـای کشـتن مـیکروارگـانیسم‌ها گـردد. تحریک تـولید سـوپر اکسـید رادیکـالی نـاشی از SP-A با ماکروفاژهای صفاقی، لکـوسیتهای پـلی مـــرفونوکلئر یـــا مـنوسیت‌ها دیـده نشـده است. تـــداخـــلات ســطحی SP-A در in vitro بـــرای آزادسازی رادیکالهای اکسیژن از ماکروفاژهای آلوئولی ضروری است(۱۰،۱۱).

**پاکسازی باکتریها:** طی مطالعه‌ای، شـباهت تـرتیب بـین SP-A و پـروتئینهای پـیوند یـافته بـه مانوز نشان داده شد و پیشنهاد گـردید کـه SP-A می‌تواند به کربوهیدرات پیوند یابد. چـندی بـعد، پیوند وابسته به کلسیم SP-A به مـنوساکـاریدها مشخص گردید($Ba^{+2}$ ، $Sr^{+2}$ و $Mn^{+2}$ می‌توانند جانشین کلسیم شوند اما $Mg^{+2}$ نمی‌تواند چنین عملی انجام دهد). از آنجایی که هرمنومر انسانی SP-A می‌تواند به ۲ تا ۳ یون کلسیم پیوند یابد، یک ملکول تجمع یافته SP-A به ۳۶ تا ۴۵ یـون کـلسیم پـیوند مـی‌یابد. تـصور مـی‌شود کـه SP-A دارای نـقش در دفـاع سـیستم ریـوی بـاشد زیـرا SP-A می‌تواند با کربوهیدراتها پیوند یـافته و از لحـاظ ساختمانی شبیه C1q است. شواهد نشان می‌دهد کـه SP-A عـمل ضـد بـاکـتریایی مـاکـروفاژهای آلوئـــولی را تـــقویت مـــی‌کند امـــا در مـــورد مـــاکـــروفاژهای صـــفاقی، لکـوسیتهای پـلی مرفونوکلئر یامنوسیت‌ها قـادر بـه انـجام چـنین کـاری نـیست. SP-A، انـدوتوکسین روی غشـای باکتریهای گرم منفی را شناسایی و به آن متصل می‌شود (لیپوپلی ساکارید یا LPS).

در اتصال وابسته به کلسیم SP-A به باکـتری گـرم مـنفی، نـاحیه لیـپید A درگـیر مـی‌شود. اپســونیزاســیون بـاکـتریها انـتخابی است مـثلاً اســتافیلوکوک طـلایی اپسـونیزه مـی‌شود امـا اســترپتوکوک پــنومونی اپسـونیزه نـمی‌گردد. اخیراً ادعا شده است که فـقط بـاکـتریهای دارای

LPS اپسونیزه می‌شوند. با اتصال SP-A به رسپتور C1q منوسیت، استافیلوکوک طلایی از بین می‌رود. SP-A قادر است که باعث تجمع هموفیلوس انفلونزا تیپ A (نه تیپ B) گردد.

رشد استرپتوکوک گروه B که به صورت داخل تراشه‌ای کشت شده‌اند (Inoculated) با درمان به وسیله سورفاکتانت عاری از SP-A کاهش می‌یابد، این پدیده بیانگر آن است که اجزای دیگر سورفاکتانت نیز فعالیت باکتریسیدی دارند. حضور SP-A فعالیت ضدباکتری ماکروفاژهای آلوئولی را با تنظیم کار سلولهای ایمنی ریوی که بنوبه خود با تولید سایتوکین و ترشح ایمونوگلوبین تنظیم می‌شوند، تقویت می‌کند(۹،۱۰،۱۱).

**پاکسازی ویروسها:** بررسیهای مقدماتی نشان دادند که SP-A به عنوان اپسونین در فاگوسیتوز ویروس Herpes Simplex نوع ۱ توسط ماکروفاژهای آلوئولی عمل می‌کند. ظرفیت اپسونین SP-A در برابر ظرفیت اپسونینی سرم می‌باشد. اتصال SP-A به ویروسها با هپارین مهار می‌گردد. SP-A بدون گلیکوزیله که با هضم N - گلیکوزیداز F بدست می‌آید، به سلولهای آلوده متصل نمی‌شوند. این مشاهدات نشان می‌دهند که بخش کربوهیدراتی SP-A در شناسایی ویروسها دخیل هستند. اخیراً دریافته‌اند که بخش کربوهیدراتی SP-A در خنثی‌سازی ویروسی نیز نقش دارد. چنانچه بخش کربوهیدراتی SP-A با هضم آنزیماتیک (توسط N - گلیکوزیداز F) برداشته شود، SP-A نمی‌تواند از آلودگی ویروسی جلوگیری کند(۱۰،۱۱).

**تحریک کموتاکسی ماکروفاژهای آلوئولی:** اگر مهاجرت ماکروفاژها در جهت خاص صورت پذیرد، به آن کموتاکسی می‌گویند. SP-A مهاجرت ماکروفاژهای آلوئولی را تحریک می‌کند. این مکانیسم ممکن است به حمله مستقیم برعلیه میکرو ارگانیسمهای مهاجم بیانجامد(۹،۱۱).

## ساختمان SP-D

گلیکو پروتئین کلاژنی هیدروفیلی دیگر که در BAL به دست می‌آید، SP-D می‌باشد(شکل ۳). عده‌ای از محققین اعتقاد دارند که SP-D یک پروتئین سورفاکتانت واقعی نیست. تنها بخش کوچکی از SP-D (کمتر از ۱۰٪) با فسفولیپیدهای سورفاکتانت در ارتباط است و تولید آن به صورت انحصاری در ریه صورت نمی‌گیرد. RNA پیامبر SP-D در بافت معده نیز یافت می‌شود. زنجیره پلی پپتیدی کامل انسانی دارای ۳۵۵ اسید آمینه می‌باشد و جرم ملکولی آن $43KD_a$ است. SP-D شباهتهای ساختمانی زیادی با لسیتین‌های دیگر نوع C مثل SP-D و کونگلوتینین (Conglutinin) دارد. زیر واحد منومری SP-D، دارای چهار ناحیه می‌باشد:

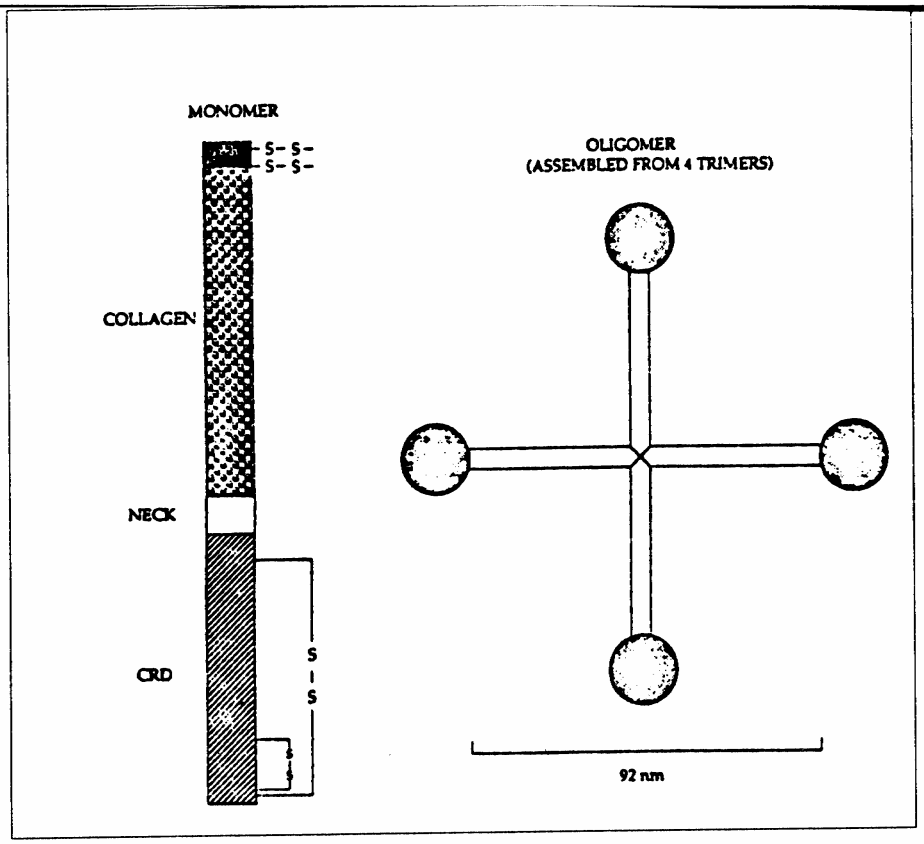
۱ـ پایانه آمینی کوتاه.

۲ـ دومین کلاژنی که از ۵۹ تکرار $Gly\text{-}X_{aa}\text{-}Y_{aa}$ تشکیل یافته است.

۳ـ ناحیه کوتاه گردنی.

۴ـ پایانه کربوکسی CRD.

دومین کلاژن SP-D از SP-A بزرگتر و دارای نظم بیشتری است. این دومین در هیچ نقطه‌ای قطع نمی‌شود و همین عامل سبب می‌گردد تا ساختمان کشیده‌ای بدون خم داشته باشدو مارپیچهای سه گانه کلاژن می‌توانند به صورت




شکل ۳

دم-بـــه-دم(tail-to-tail) درآیـــند و تشکـــیل زنجیره‌های دی مر/ تری مر/ تـترامـر دهـند. یک تترامر شامل ۱۲ زنجیره پلی پپتیدی است و جرم مـلکولی $KD_a$ ۶۳۰ دارد. سـاختمان نـوع چـهارم کاملاً همگن SP-D به شکل صلیب می‌باشد(۹،۱۱).

## خواص SP-D

بـه نـظر نـمی‌رسد کـه در عـملکرد کـلاسیک سورفاکتانت نقشی داشته باشند، تمام خواصـی که تاکنون برای آن ذکر شده است، در ارتباط بـا دفـاع ریـه مـی‌باشد. اتـصال بـه بـاکتریها و فعال‌سازی مـاکـروفاژهای آلوئـولی - SP-D یک پروتئین شبه لسیتینی وابسته به کلسیم و مرتبط با کربوهیدرات می‌باشد و به $\alpha$-گلوکوزیل پیوند می‌یابد. SP-D به LPS چند باکتری (اشریشیاکلی، کـلبسیلاپنومونی، سـالمونلا پـاراتـیفی و پسودوموناس آئروژینوزا) پیوند می‌یابد اما بـه استافیلوکوک طلایی گرم مثبت متصل نمی‌شود. SP-D با تمایل زیادی به ماکـروفاژهای آلوئـولی اتـصال یـافته و در نـتیجه تـولید رادیکـالهای اکسیژن را به وسیله آن مـوجب مـی‌گردد کـه در دفـاع ریـوی بسـیار مـوثر است. SP-D هـمچنین

می‌تواند LPS آزاد (اندوتوکسین) را پاکسازی کند و از اتصال LPS به گرانولوستیها و در نتیجه ایجاد شوک سپتیک جلوگیری به عمل آورد.

**آگلوتیناسیون باکتریایی:** SP-D شکل ایده‌آلی برای واکنشهای آگلوتیناسیون دارد. چهار شاخه CRD در انتهای بازو ایجاد فضای زیادی می‌کند، این ویژگی برای آگلوتیناسیون میکرو ارگانیسم‌ها مهم است. باکتریهای آگلوتینه احتمالاً از طریق سیستم انتقال موکوسیلاری به سرعت پاک می‌شوند.

**محافظت علیه میکروارگانیسم‌های غیرباکتریایی و ویروسها:** در بیماران مبتلا به HIV، تغییرات غیرعادی در سورفاکتانتهای ریوی مشاهده می‌شود. گسترش Pneumocystis carinii این تغییرات غیرعادی را افزایش می‌دهد. طی آلودگی با P. carinii، SP - D در ریه تجمع می‌یابد و با gpA (آنتی‌ژن سطحی عمده P. carinii) تداخل می‌کند و اتصال P. carinii را به ماکروفاژهای آلوئولی افزایش می‌دهد. آنتی‌ژن gp120 که غنی از مانوز است با SP-D تداخل پیدا می‌کند و بدین طریق SP-D به عنوان یک اپسونین عمل می‌کند. SP-D ممکن است ویروس آنفلونزا تیپ A را با اتصال به آن از بین ببرد(۹،۱۰).

**اتصال به فسفاتیدیل اینوزیتول (PI):** SP-D از طریق وابسته به کلسیم به PI اتصال می‌یابد. این پیوند، تنها تداخل بین این پروتئین سورفاکتانت و فسفولیپیدها می‌باشد. اهمیت تداخل بین این فسفولیپید اسیدی و SP-D مشخص نیست. تنها در حدود ۳٪ از فسفولیپیدهای سورفاکتانت ریوی، فسفاتیدیل اینوزیتول می‌باشند. در بررسی ساختمانهای SP-A و SP-D مشخص گردیده که CRD برای تداخل با فسفولیپیدها بسیار موثر است (۱۰،۱۱).

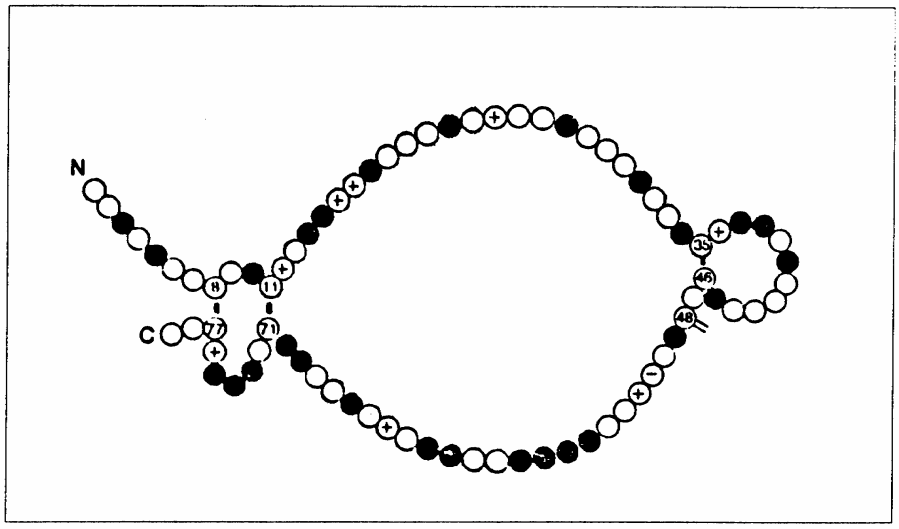
**پروتئین‌های سورفاکتانت هیدروفوبی:** پروتئینهای SP-B و SP-C متعلق به این دسته می‌باشند و در حلالهای آلی مثل کلروفرم/متانول یا مخلوطهای استونیتریل/ آب قابل حل هستند. هر دو پروتئین به وسیله سلولهای تیپ II آلوئولی ترشح می‌شوند و برای ایجاد پروتئین تکاملی یافته، احتیاج به پردازش درون سلولی خاصی می‌باشد(۱۲).

## ساختمان SP-B

SP-B پروتئین هیدروفوب کوچک ۷۹ اسید آمینه‌ای است که میزان زیادی سیستئین دارد. سیستئین یک الگوی دی سولفیدی یکسان از سه پیوند داخل ملکولی و یک پیوند دی سولفیدی بین ملکولی ایجاد می‌کند که باعث پایداری پروتئین می‌شود و یک‌شکل دی‌مری از SP-Bبوجودمی‌آورد. SP-B تکامل یافته دارای یک حلقه دی‌سولفید کوچک و یک حلقه بزرگتر می‌باشد و ساختمان دوم آن به صورت مارپیچ $\alpha$ است. این مارپیچ‌ها خاصیت آمفی‌پاتیک دارند (شکل۴) (۱۱،۱۲).

## خواص SP-B

**تحریک ورود فسفولیپید به سطح مشترک هوا / مایع:** مهمترین نقش SP-B مربوط به افزایش خواص بیوفیزیک لیپیدهای سورفاکتانت می‌باشد. ورود سریع فسفولیپید به سطح مشترک هوا / مایع برای بقای آلوئولها ضروری است . SP-B با القای ورود فسفولیپید به تک لایه، تشکیل فیلم سطحی پایدار را به صورت گسترده‌ای افزایش می‌دهد. برای فعالیت




شکل ۴

پروتئین، بارهای مثبت آن ضروری به نظر می‌رسد، تداخل با PG (بارهای منفی) جذب فسفولیپید را بیشتر می‌کند. طی بازدم، مساحت سطح کاهش یافته و از این رو فشار سطحی در تک‌لایه افزایش می‌یابد. مطالعاتی که بر روی پپتیدهای دارای بار مثبت و شبیه به SP-B شده است، نشان می‌دهند که این نوع پپتید باعث کاهش هر چه بیشتر فشار ناشی از پالمیتیک اسید می‌گردد. در فشار سطحی بیش از ۴۰-۴۵ mN/m2، SP-B همراه با دو یا سه ملکول فسفولیپید در هر دیمر آن از تک لایه خارج می‌شود. بعد از آن، به هنگام دم، ورود فسفولیپید به تک لایه SP-B کاتالیز می‌گردد و احتمالاً بخشی از SP-B در این فرآیند تخریب می‌شود.

اخیراً، یک جهش تغییر دهنده الگو در DNA مکمل SP-B شرح داده‌اند که منجر به عدم توانایی در تولید SP-B در کودکان می‌گردد و این کودکان از نارسایی تنفسی شدید رنج می‌برند و در نهایت خواهند مرد.

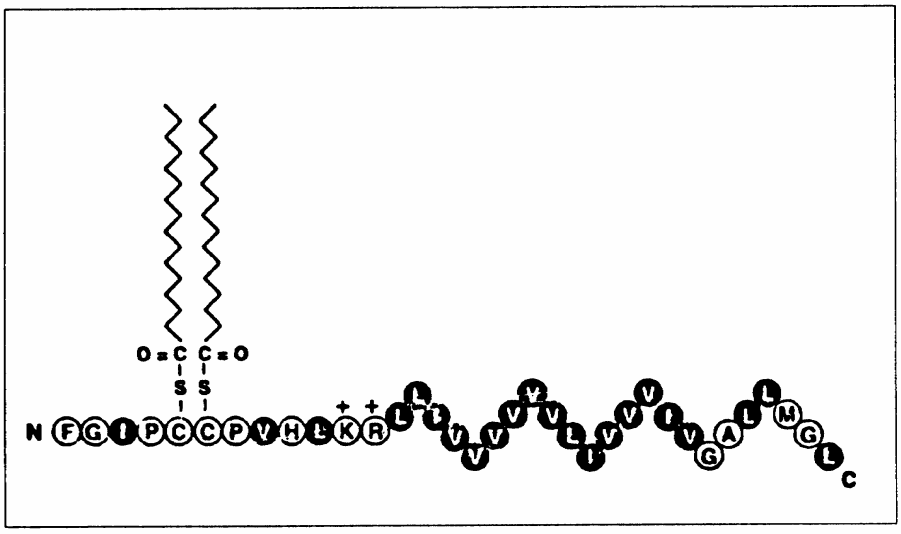
**تشکیل میلین توبولی:** SP-B، همراه با SP-A، برای تشکیل ساختمانهای میلینی توبولی ضروری است و قادر به القای ادغام وابسته به کلسیم غشا می‌باشد. به هنگام کمبود SP-B تعداد زیادی ساختمانهای چند لایه آلوئولی با غلظت زیاد مشاهده می‌گردد، اما میلین توبولی دیده نمی‌شود. تشکیل جایگاه‌های تماس بین لایه‌های دوگانه در میلین توبولی که جریان لیپید را از بخش خارجی لایه دوگانه به بخش داخلی آن ایجاد می‌کند، ناشی از اثر SP-B می‌باشد(۱۱،۱۲).

**مرتب ساختن ملکولی لایه فسفولیپید:** افزودن SP-B، ترتیب داخل و بین ملکولی غشاهای لایه دوگانه را بخصوص در دمای گذر از فاز ژلی به مایع افزایش می‌دهد. این ترتیب در نتیجه تداخل ویژه بارهای مثبت SP-B با PG

مـی‌باشد. یک مـنومر SP-B، ۵۰ تـا ۷۰ مـلکول فسـفولیپید را تـحت تـاثیر قـرار مـی‌دهد. SP-B کشش سطحی را با افزایش پایداری جـانبی لایـه فسفولیپید می‌کاهد(۱۱،۱۲).

## ساختمان SP-C

SP-C دومـین عـضو گـروه پـروتئینهای سورفاکتانت هیدروفوب و دارای ۳۵ اسـیدآمینه است که در این بین تعداد زیادی والیـن مشـاهده مـی‌گردد. دو سـوم مـلکول پـروتئین دارای یک کشـیدگی پـیوسته هـیدروفوب مـی‌باشد و ساختمان دوم این قسمت از پـروتئین، مـارپیچ $\alpha$ مـنظم است. مـحور بـلند مـارپیچ $\alpha$ بـه صـورت مـوازی بـا زنـجیره‌های اسـیل لیـپید مـی‌باشد. پـالمیتوئیلاسیون دو اسـیدآمینه سـیستئین بـر خـاصیت هـیدروفوبی پـروتئین مـی‌افـزاید. زنـجیره‌های پـالمیتوئیلی بـا یک تـیواسـتر بـه سیستئین مـتصل مـی‌گردند. نـقش اسـیلاسیون مشخص نـیست امـا پـالمیتوئیلاسیون مـنجر بـه اتصال بهتر پروتئین بـه غشـا، افـزایش آرایش و جهت‌گیری پپتیدها، یـا نـقشی در ادغـام غشـایی دارد. بـارهای مـثبت اسـیدهای آمـینه لیـزین و آرژنین به ترتیب در مـوقعیت‌های ۱۱ و ۱۲ قـرار گرفته‌اند، این بارهای مثبت برای اتصال پروتئین بـه فسـفولیپید بـا بـار مـنفی نـقش مـهمی بـازی می‌کنند. SP-C دارای دو شکل منومری و دیـمری می‌باشد ولی عملکرد هر کـدام از شکـلها بـخوبی مـعلوم نـیست. شکـل دیـمری پـروتئین احـتمالاً دارای خواص دینامیک می‌باشد که بدین نـحو بـا سورفاکتانت تک زنجیره فرق دارند. SP-C گاوی، دیـمری بـا سـاختمان دوم تـقریباً انـحصاری صـفحات $\beta$ مـی‌باشد، در حـالی کـه SP-C سگ، دیمری به شکل مارپیچ $\alpha$ است. اخـیراً عـده‌ای از محققین بیان داشته‌انـد کـه سـاختمان دوم SP-C بستگی به محلولی دارد کـه پـروتئین در آن حـل می‌شود(شکل ۵) (۱۱،۱۳).




شکل ۵

## خواص SP-C

**تحریک ورود فسفولیپید به تک لایه هوا / مایع:** SP-C قادر به تحریک ورود فسفولیپیدها خارج از فاز پایینی به سطح مشترک هوا / مایع از طریق وابسته به کلسیم می‌باشد. این فرآیند با اتصال وابسته به SP-C، وزیکول فسفولیپید به تک لایه صورت می‌گیرد. احتمالاً SP-C در تک لایه وجود دارد اما در فشار بالا از آن خارج می‌شود و به ازای هر ملکول SP-C، ۸ تا ۱۰ ملکول PC را با خود خارج می‌سازد و SP-C بدین نحو ترکیب تک‌لایه را اصلاح می‌کند.

**مرتب ساختن فسفولیپیدها:** در مخلوط SP-C و فسفولیپیدها، پروتئین باعث تغییر ترتیب لایه‌های دو گانه لیپیدی و قرار گرفتن فسفولیپیدها در تک لایه‌ها می‌گردد. SP-C آنتیزوتروپی* محدودکننده را (چه در فازکریستالی و چه در فاز ژلاتینی) افزایش می‌دهد. SP-C قادر به القای اختلاط لیپیدی نیست مگر این که وزیکولها (یا بخشی از آنها) دارای لیپیدهای آنیونی نباشند، در حالی که SP-C بدون بار مثبت، حتی در حضور لیپیدهای با بار منفی، قادر به انجام این کار است.

پروتئین‌های سورفاکتانت، بخصوص SP-C، ممکن است هدفی برای پروتئین‌های سرم باشند. قبلاً ذکر گردید که SP-A و SP-B تا حدی می‌توانند از غیرفعال‌سازی سورفاکتانت توسط پروتئین‌های سرم جلوگیری کنند، SP-C نیز احتمالاً از غیرفعال‌سازی سورفاکتانت ممانعت به عمل می‌آورد. اثرات منفی اجزای سرم بر فعالیت سورفاکتانت می‌تواند با SP-C تولید شده در حضور کلسیم کاهش یابد. SP-C، در حضور یونهای کلسیم، باعث افزایش تجمع لیپیدی ایجاد شده بوسیله SP-A می‌گردد(۱۱،۱۳).

## اختلال در سورفاکتانت

اولین بار در سال ۱۹۵۹ بیان شد که کاهش مواد فعال سطحی منجر به افزایش کشش سطحی در سطح مشترک هوا / مایع در ریه کودکان مبتلا به سندرم زجر تنفسی (RDS) می‌گردد. بهترین روش پیش‌بینی شده برای بروز RDS، اندازه‌گیری ظرفیت ریوی و سن جنینی می‌باشد. علت اصلی RDS، کاهش سورفاکتانت و نشت پروتئینهای سرم به فضای آلوئولی است. ریه اطفالی که در اثر ابتلا به RDS فوت کرده‌اند، حاوی تمام اجزای طبیعی به غیر از میلین توبولی می‌باشد. از آنجایی که SP-A و SP-B برای تشکیل میلین توبولی ضروری هستند. بنابراین یکی یا هر دوی این پروتئینها یا وجود ندارند و یا غیرفعال هستند و این مطلب با مطالعه نوزادانی که به نظر می‌رسد متابولیسم SP-A آنها تکامل نیافته‌اند است، تائید می‌شود.

در سال ۱۹۹۳، نوعی از کمبود SP-B (پروتئینوز آلوئولی مادرزادی) شرح داده شد که از نارسایی RNA پیامبر SP-B منشا می‌گیرد، با تعیین ترتیب در نسخه رونویسی شده SP-B در اطفال مبتلا، مشخص گردیده که جهشی در تغییر الگوی خواندن مسئول این بیماری می‌باشد و فقط افراد هموزیگوت مبتلا می‌شوند. کمبود SP-B همراه با تغییرات غیرعادی SP-A و SP-C است. تغییرات فوق ساختمانی، مثل کاهش تعداد اجسام مطبق یا عدم وجود میلین توبولی اختلالی عمده در متابولیسم سورفاکتانت را نشان می‌دهد. نتایج درمان کودکانی که از این بیماری رنج می‌برند بسیار ضعیف است. تا به حال،

حمایت قلبی - ریوی شامل اکسیژن رسانی به غشا extracorporeal، تزریق مکرر سورفاکتانت و درمان با کورتیکواستروئیدها منجر به درمان موفقی نمی‌شود.

بیماری که توسط عوامل پیچیده‌ای در افراد بالغ ایجاد می‌شود، سندرم زجر تنفسی بالغین(یا حاد) (ARDS) می‌باشد. در این بیماری، توان سورفاکتانت اندوژن با حضور پروتئین‌های سرم کاسته می‌شود اما کمبود سورفاکتانت نیز در این بیماری نقش بازی می‌کند. بیماری ARDS نیز به نوبه خود بر سورفاکتانت اثر گذاشته و ترکیب شیمیایی و میزان عملکرد آنها را تغییر می‌دهد.

پروتئینوز آلوئولی بیماریی است که در آن میزان مواد آلوئولی افزایش می‌یابد اما طی آن ترکیب آنها نیز تغییر می‌یابد. در این بیماری، SP-A به صورت قابل ذکری بالا می‌رود و SP-D نیز در ریه بیماران تجمع پیدا می‌کند. در سرم افراد مبتلا به پروتئینوز آلوئولی، SP-A بصورت کمپلکس با ایمونوگلوبین می‌باشد.

تغییرات غیرعادی در خواص سورفاکتانت در اطفال مبتلا به وقایع آشکار تهدیدکنندهٔ زندگی راجعه (Apparent life - threatening events: ALTE) گزارش شده است. این یافته‌ها روش حساسی برای شناسایی افراد در معرض خطر به ALTE راجعه یا سندرم مرگ ناگهانی اطفال (SIDS) می‌باشد.

مکانیسمهای مختلفی مثل تغییر pH یا حضور Lyso PC می‌تواند فیلم‌های سطحی سورفاکتانت ریوی را غیرفعال کند و پروتئین‌های سورفاکتانت هیدروفوبی یا افزودن یونهای کلسیم با این عمل مخالفت می‌کند.

پروتئین‌های سرم عامل مهمی در اختلال فعالیت سورفاکتانت می‌باشد. حضور فیبرینوژن برای فعالیت سورفاکتانت کشنده است، فیبرین پلی‌مریزه با سورفاکتانت ترکیب می‌شود اما بعد از لیز لخته فیبرینی، فعالیت سورفاکتانت باز می‌گردد. داروهای بیهوشی مثل هالوتان ، عوامل سمی مثل بخارهای ناشی از پلی اورتان می‌توانند بر بیوسنتز و عملکرد سورفاکتانت ریوی اثر منفی بگذارند. عملکرد ایده‌آل سورفاکتانت به تعادل ظریفی بین اجزای آن بستگی دارد و فقط وقتی مشاهده می‌گردد که تمام اجزا حضور داشته و هیچ مهاری در اثر عوامل خارجی دیده نشود.

چند عامل دیگر باعث نقص در سنتز و عمل سورفاکتانت می‌شود که از بین آنها می‌توان به گازهای اکسیدان (دی اکسید نیتروژن یا در معرض اوزن قرار گرفتن)، کمبود مس به هنگام جنینی( همراه با وزن کم هنگام تولد و بدی کار ریه نوزادان) یا تجمع آهن - ترانسفرین در مجاورت اپی تلیال (تحریک تشکیل رادیکالهای آزاد که سیستم سورفاکتانت را غیرفعال می‌نماید) اشاره کرد(۱۱،۱۴).

## اثرات درمانی هورمونها

از هورمونها می‌توان برای تاثیر بربیوسنتز و عملکرد سورفاکتانت استفاده کرد. با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها برای مادر، از کمبود سورفاکتانت جلوگیری می‌شود. مصرف گلوکوکورتیکوئید در نوزادان و برای مدت طولانی اثر مشخصی نداشته است. با این وجود، استفاده از کورتیکوئیدها همراه با سورفاکتانت نتیجه بهتری نسبت به درمان تنها با سورفاکتانت

می‌دهد. نتایج حاصل از تجربه بر روی حیوانات نشان داد که در اثر درمان با کورتیکواستروئیدها، میزان هر چهار نوع پروتئین افزایش می‌یابد. مطالعه بر روی خرگوشها مشخص کرد که کورتیکواستروئیدها باعث افزایش mRNA در SP-A و SP-B می‌گردد.

دگزامتازون، چه قبل از زایمان و چه بعد از آن، باعث افزایش در تولید SP-D می‌گردد. محدوده تنظیم mRNA در SP-C هنوز مورد بحث است، در بعضی تحقیقات هیچ تغییری ذکر نگردیده، در حالی که برخی مطالعات افزایشی در حدود ۳۵ برابر را در مقایسه با گروه شاهد بیان کرده‌اند. مکانیسمی که کورتیکواستروئیدها از طریق آن سنتزلیپید سورفاکتانت را افزایش می‌دهند، مشخص نیست.

تجویز کورتیکواستروئیدها موجب عقب افتادگی می‌شود و برای مادران خطری بالقوه به شمار می‌رود. برای غلبه بر این مشکلات راه‌های دیگری در دست بررسی است بعنوان مثال استفاده از تک دوز بتامتازون علاوه بر این که بهبودی نشان نمی‌دهد، خطر عقب افتادگی را نیز منتفی نمی‌ساخت، روش دیگر درمان جنین با کورتیکواستروئیدها از طریق هدایت توسط امواج ماورای صوت می‌باشد و بالاخره بهترین روشی که تاکنون موثر بوده است، تزریق داخلی عضلانی کورتیکواستروئیدها پس از تولد نوزاد می‌باشد.

عامل دومی که در اثرات مفید گلوکوکورتیکوئیدها نقش دارد، تیروتروپین است. پروموتور ژن SP-B هدفی برای فاکتور یک نسخه‌برداری تیروئید می‌باشد در نتیجه نسخه برداری از ژن SP-B را تنظیم می‌کند. درمان مادران با هورمون آزادکننده تیروتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها در نوزدان از ترم باعث افزایش ظرفیت ریوی، مقدار تام فسفولیپیدها و میزان PC اشباع شده در شستشوی آلوئولی می‌شود. نتایج حاصل از یک کار آزمایی بالینی کنترل شده تصادفی نشان داد که کاربرد هورمون آزاد کننده تیروتروپین و بتامتازون قبل از زایمان باعث کاهش در میزان وقوع RDS و افزایش بقای جنین می‌گردد(۱۱،۱۵).

## استفاده درمانی از سورفاکتانت

Fujiwara و همکارانش در سال ۱۹۸۰ نشان دادند که سورفاکتانت اثر درمانی دارد. شواهد قانع کننده نشان می‌دهد که شدت RDS در اطفال با استفاده از سورفاکتانت کاهش می‌یابد. سورفاکتانت هم به صورت پیش‌گیری و هم به صورت درمان، حتی در بیماریهای پیشرفته، استفاده می‌شود. درمان نوزادان مبتلا به RDS با سورفاکتانت استخراج شده یا صناعی اثر مفیدی روی تهویه آلوئولی دارد. همچنین حجم ریوی و مکانیک تنفسی را در اثر باز شدن راههای هوایی جدید افزایش می‌دهد.

در این مورد که سورفاکتانت به عنوان پیش‌گیری یا درمان استفاده می‌گردد، بحث وجود دارد. گزارش شده که سورفاکتانت، بخصوص در جنین زیر ۲۸ هفته و با وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم (در این گروه تهویه کمتری لازم است)،موثرتر از استفاده آنها به عنوان درمان ابتدایی RDS می‌باشد، علی‌رغم این گزارشات، معمولاً برای درمان نیز استفاده می‌گردد.

یکی از نکاتی که در کاربرد سورفاکتانت

تاکنون مشخص نگردیده آن است که آیا اختلاف نورولوژیک در کسانی که سورفاکتانت استفاده کرده‌اند و آنهایی که مصرف ننموده‌اند وجود دارد یا نه؟

در یک مطالعه با پی‌گیری اطفالی که با سورفاکتانت درمان شده‌اند و مقایسه آنها با گروه شاهد (اطفالی که سورفاکتانت مصرف نکرده‌اند) هیچ اختلاف نورولوژیک مشاهده نگردید. در یک مطالعه دیگر گزارش شده که اطفالی که با سورفاکتانت درمان می‌شوند امتیاز متوسط حرکتی و ذهنی کمتری دارند.

درمان با سورفاکتانت شامل یک یا دو دوز می‌شود و دوز سوم یا چهارم هیچ اثر مفیدی نخواهد داشت. مطالعه بر روی اشکال دارویی متفاوت سورفاکتانت نشان داد که اختلاف اندکی در میزان مرگ و میر یا دیسپلازی برونکوپولمونری وجود دارد. در مورد بهترین رژیم درمانی در RDS هنوز تحقیقات ادامه دارد. علی رغم تمام تلاشها، گروهی از نوزادان (تا ۳۰٪) به درمان با سورفاکتانت پاسخ نمی‌دهند.

تنفس به مدت طولانی با یک ریه نارس، باعث تخریب پارانشیم ریوی در اثر فشار می‌گردد. گرچه سورفاکتانت برای بهبود عملکرد ریوی مصرف می‌شود، ثابت گردیده است که درمان با آن اثر مثبتی بر روی ساختمان ریه دارد. درمان جایگزینی با سورفاکتانت باعث ابقای پارانشیم هر چه طبیعی‌تر با آتلکتازی کمتر به هنگام تنفس با ریه نارس می‌شود. بعد از درمان با سورفاکتانت هیچ اثری روی سلولهای تیپ II مشاهده نمی‌گردد. امروزه اثرات درمان با سورفاکتانت در نوزادان نارس قابل توجه می‌باشد، مرگ و میر جنین به طور معنی‌داری کاهش یافته است. کاهش ۸۰٪ از مرگ و میر نوزادان بین سالهای ۱۹۸۹ و ۱۹۹۰ تنها به استفاده از سورفاکتانت نسبت داده می‌شود.

روشهای درمان با سورفاکتانت می‌تواند به صورت بهتری درآید، در حال حاضر تکنیک‌های متعددی در دست بررسی هستند: تجویز قبل از زایمان هورمون آزادکننده تیروتروپین و بتامتازون، افزودن آنتی تروبین III به سورفاکتانت، رقیق کردن سورفاکتانت با سرم فیزیولوژی برای به دست آوردن توزیع بهتر، استفاده تکمیلی از اینوزیتول در نوزادان نارس برای افزایش میزان بقا و کاهش رتینوپاتی و ... .

دومین بیماری که سورفاکتانت صناعی در آن استفاده می‌شود، ARDS است. برای مطالعه ARDS در یک مدل حیوانی از چند روش استفاده می‌گردد، یکی از آنها آسپیراسیون اسید هیدروکلریک در ریه می‌باشد که منجر به کاهش تبادل گازی می‌شود. اسید باعث آسیب دیواره‌های آلوئولی در نتیجه، ادم آلوئولی و صدمه به سیستم سورفاکتانتی و مهار سورفاکتانت بخاطر وجود پروتئین در مایع ادم می‌گردد. تجویز سورفاکتانت به محض امکان، بعد از آسپیراسیون، از کاهش تبادل گازی جلوگیری می‌کند. شستشوی برونکوآلوئولی (BAL) قبل از تزریق سورفاکتانت، اثر بخشی آن را بیشتر می‌کند.

برای بیماران مبتلا به ARDS، احتمالاً کاربرد سورفاکتانت به تنهایی کافی نخواهد بود. در مورد افزودن پنتوکسی فیلین (Pentoxifylline)

جهت ممانعت ا زفیبروز داخل آلوئولی در ARDS مطالعاتی انجام گرفته است ولی از آنجایی که مطالعات هنوز کامل نشده‌اند. تعیین جایگاه آن در معالجه بیماری امکان ندارد.

بیماری سوم که به نظر می‌رسد سورفاکتانت یک ابزاری قوی برای درمان آن باشد، آسپیراسیون مکونیوم است. نتایج مطالعه بر روی رت (rat) نشان داد که استفاده از یک دوز بالای اگزوژن می‌تواند آتلکتازی برجسته و منتشر، ادم داخل آلوئولی و غشای هیالینی که از علایم بیماری هستند، را برگشت دهد. درمان نوزادان نارس مبتلا به نارسایی تنفسی به علت آسپیراسیون مکونیوم با سورفاکتانت اغلب در بهبود تبادل هوایی موثر است. برای درمان آسپیراسیون مکونیوم با سورفاکتانت باید یک کار آزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده صورت گیرد.

استفاده از سورفاکتانت نسبتاً ساده و موفقیت‌آمیز است. تا به حال هیچ پاسخ ایمونولوژیک ویژه‌ای برای پروتئین‌های سورفاکتانت کشف نشده است. مصرف دارو از طریق تزریق یا نبولیزر (nebulizer) صورت می‌گیرد. نبولیزاسیون (nebulization) سورفاکتانت باعث توزیع بهتر دارو می‌گردد اما با تزریق سورفاکتانت اگزوژن، بهبود آلوئولی بهتری صورت می‌پذیرد.

در یک مطالعه بر روی جنین بره، تزریق سورفاکتانت اگزوژن و بررسی پس از ۵ ساعت نشان داد که سورفاکتانت اخیراً بهبود یافته از فرآورده اگزوژن فعال‌تر است. سورفاکتانت اگزوژن احتمالاً با اجزایی از سورفاکتانت اندوژن در ارتباط می‌باشد و این امر بیانگر آن است که اثر بخشی بالینی فرآورده سورفاکتانت بهینه نیست (۱۱،۱۵،۱۶).

## عوارض جانبی

با افزایش استفاده از سورفاکتانت، اثرات منفی آنها نیز گزارش می‌شود. در جنین، پرفوزیون مغز طی استفاده و ۱۰ دقیقه بعد از تزریق سورفاکتانت تحت تاثیر قرار می‌گیرد. بعد از درمان با سورفاکتانت، علی رغم افزایش عملکرد ریوی، کاهش کوتاه مدتی در فعالیت مغزی مشاهده می‌گردد. مقایسه همودینامیک نوزادان قبل از ترم مبتلا به RDS نشان می‌دهد که تزریق سورفاکتانت منجر به توزیع یکنواخت در ریه‌ها می‌شود که ممکن است دلیلی برای افزایش در جریان خون مغزی باشد. نشان داده‌اند که استفاده از دگزامتازون به همراه سورفاکتانت اگزوژن باعث کاهش عوارض مغزی نیز می‌گردد.

از مهمترین عوارض ریوی که همراه با استفاده از سورفاکتانت اگزوژن می‌باشد، خون‌ریزی ریوی است. استفاده از دگزامتازون به همراه سورفاکتانت در کاهش مسایل ریوی نیز کمک کننده می‌باشد.

مسئله سوم مربوط به شانت چپ - به - راست که به نظر می‌رسد شکل کلی بعد از درمان با سورفاکتانت می‌باشد. سورفاکتانت صناعی در جنین مبتلا به RDS باعث کاهش مقاومت عروق ریوی و در نتیجه کاهش معنی‌دار و گذرای فشار شریان ریوی و افزایش سرعت جریان ductal می‌گردد. فشار متوسط شریانی در حدود ۹/۳ mmHg کاهش می‌یابد. اخیراً بیان کرده‌اند که د ر in vitro سورفاکتانت ریوی ممکن

است همراه بالیز گلبولهای قرمز خون باشد که بسته به نوع سورفاکتانت و دوز آن فرق می‌کند. در مطالعات in vitro نشان داده‌اند که سورفاکتانت صناعی به عنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کند و اکسیدانها را برای جلوگیری از صدمه ریوی هیپوکسی پاک می‌کنند.

عملکرد آنتی اکسیدانی سورفاکتانت آلوئولی با حضور آنتی اکسیدانهای لیپوفیل مثل ویتامین E انجام می‌شود.

در پایان می‌توان بیان کرد که افزایش دانش بشر در مورد سورفاکتانت منجر به استفاده بهینه از آنها و رژیم درمانی خواهد شد که در نهایت باعث کاهش عوارض جانبی جدی ریوی و غیر ریوی می‌گردد(۱۱،۱۵).

**زیرنویس:**

* آنیزوتروپی: خاصیتی که مربوط به جهت و قابل اندازه‌گیری می‌باشد برای مثال کریستالها و کریستالهای مایع در جهات مختلف دارای ضریب شکست متفاوت هستند.

**منابع:**


1. Kresh MJ. Lin WH. Thrall RS. Surfactant replacement therapy. Thorax. 1996; 51 : 1137 - 1154.
2. Hallman M. Feldman B. Gluck L. The absence of phosphatidylgcerol in surfactant. Pediatr Res. 1975; 9 : 396.
3.Schwartz RM. Luby AM. Scanlon JW. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500 g.N Engl J Med. 1994; 330 : 1476 - 1480.
4.Bangham AD. Surface tension in the lung. Biophys J. 1995;68 : 1630 - 1631.
5.Adachi H. Hayashi H. Sato H. Characterization of phospholipids accumulated in pulmonary - surfactant compartments of rats intratracheally exposed to silica. Biochem J. 1989; 262 : 781 -786.
6. Haagsman HP. White RT. Synthesis and assembly of lung surfactant. Annu Rev Physiol. 1991;53 : 441 - 464.
7. Batenburg JJ. Surfactant phospholipids : synthesis and storage. J Biol Chem. 1992 ; 267 : L 753 - L760.
8. Haagsman HP. vanGolde LMG. Characterization of lipid insertion in to monomolecular mediated layers by lung surfactant proteins SP-B and SP-C. Biochemistry. 1991; 30 : 10965 - 10971.
9. VanGolde LMG. Potential role of surfactant protein A and D in innate lung defense against pathogens. Biol Neonate. 1995; 67 : 2 - 17.
10. Weaver T. Whitsett JA. Function and regulation of expression of pulmonary surfactant associated proteins. Biochem J. 1991; 273 : 249 - 264.
11. Creuwels LAJM. VanGolde LMG. Haagsman HP. The pulmonary surfactant : Biochemical and clinical aspects. Lung. 1997; 175 : 1 - 39.
12. Phizackerley PJR. Town MH. Hydrophobic proteins of lamellated osmiphilic bodies isolated from pig lung. Biochem J. 1979; 183 : 731 - 736.
13. Beers MF. Lomax . C. Localization , synthesis , and processing of surfactant protein C. J Biol Chem. 1994; 269 : 20318 - 20328.
14. Zetterstrom R. Surfactant therapy : clonical implications. Acta Pediatr. 1996 ; 85 : 641 - 645.
15. Ishisaka DY. Exogenous surfactant use in neonates. Ann Pharmacother. 1996; 30 : 389 - 398.
16. walmrath F. Prevention and therapy of respiratory distress syndrome. Lung. 1995 ; 173 : 134 - 164.