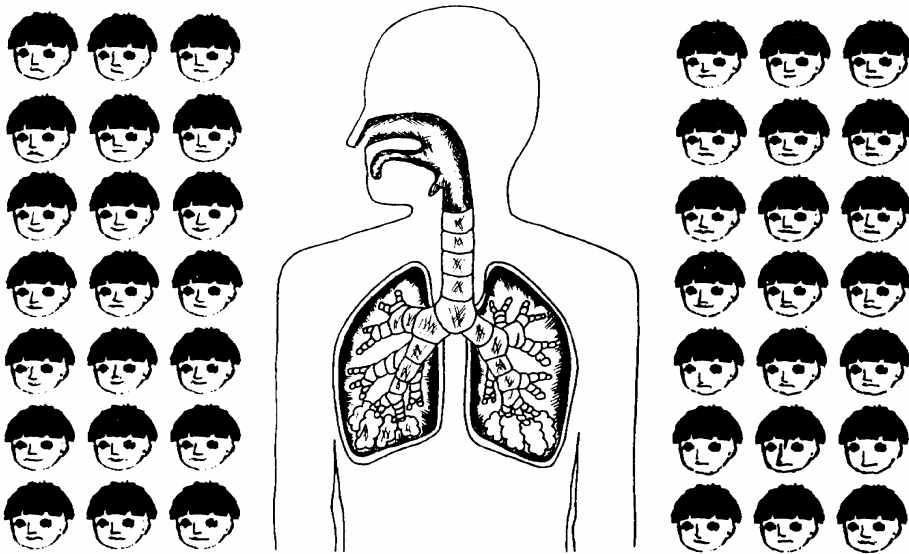


سورفکتانت‌ها و اختلال تنفسی



مقدمه:

بخصوص نارس‌ها می‌شود بعلت کمبود سورفکتانت در ریه آنها می‌باشد. بعد از سعی زیاد در تجویز سورفکتانت از راه آئروسول در درمان کودکان مبتلا به RDS که ناموفق بود، تجویز آن از راه داخل نای باعث بهبود قابل ملاحظه انبساط و تهویه ریوی این بیماران گردید. پتانسیل بالینی درمان با سورفکتانت در

سورفکتانت‌ها گروه جدیدی از داروها هستند که بخصوص برای درمان اختلالات تنفسی نوزادان نارس بکار می‌روند. مدتها است پیدا کرده‌اند که سندرم دیسترس تنفسی (RDS) که باعث مرگ و میر زیاد نوزادان

در ریه نوزادانی که پس از یک دوره کامل بارداری به دنیا آمده‌اند، فسفولیپیدهای سورفکتانت در سطح مایع بین سطوح آلوئولی جذب سطحی می‌شود و باعث کاهش فشار باز شدن ریتین می‌گردد.

RDS بتوسط Fujiwara و همکارانش در سال ۱۹۸۰ نشان داده شد بدین ترتیب که سورفکتانت تهیه شده از عصاره ریه گاوی در حلال ارگانیک را (سورفکتانت TA) در درمان ۱۰ کودک مبتلا به بیماری شدید ریوی مصرف کردند و مفید واقع شد (1). و امروزه مواد جانشین شونده سورفکتانت طبیعی در درمان RDS مورد تحقیقات بسیار وسیع قرار گرفته است.

سورفکتانت خارجی جانشینی را ابتدا از مایع آمنیوتیک انسانی جدا کردند و سپس از ریتین خوک و گاو با یا بدون فسفولیپید و یا بطور مصنوعی تهیه گردید. در تهیه نوع انسانی مشکلاتی مانند ایمونو ژنیسیته مطرح شد، زیرا مایع آمنیوتیک حاوی مواد پروتئینی است. حدود $\frac{1}{3}$ از نوزادانی که در موقع تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم وزن دارند دچار RDS می‌شوند و این اختلال تنفسی با کاهش سن حاملگی نوزاد افزایش پیدا می‌کند بطوریکه ۳ نفر از ۴ نوزادی که کمتر از دوران حاملگی ۳۰۸ هفته متولد می‌شوند مبتلا به RDS می‌گردند. سایر فاکتورهای خطرناک برای بروز این عارضه شامل: خفگی قبل از زایمان، جنس نر،

RDS فامیلیال و دیابت قندی مادر نوزاد می‌باشد (۲).

درست است که به تاخیر انداختن زایمانهای زودرس، پرستاری دقیق قبل از تولد و یا در موقع ابتلاء به دیسترس تنفسی، تسریع در بلوغ و تکمیل رشد ریوی این نوزادان، باعث زنده ماندن بیشتر آنها می‌گردد ولی فشار مثبت تهویه مکانیکی و اکسیژن درمانی تکمیلی برای این بیماران خالی از خطر نبود. در سال اول زندگی ۴۰٪ مرگ و میر نوزادان مبتلا به RDS را مربوط به برنکوپنومونی شدید و سایر عوارض تنفسی مانند نارسائی تنفسی، عفونت شدید ریوی، خونریزی داخل بطنی، آنتروکولیت نکروزانت، پنوموتراکس و آمفیزم بینابینی می‌دانستند که زندگی این بیماران را تهدید می‌کرد (۳).

سیمای توسعه و فونکسیون سورفکتانت:

سورفکتانت از هفته ۲۴-۲۸ حاملگی به بعد بتوسط جنین تولید می‌شود و بعد از تولد هم بتوسط عوامل ژنتیکی و هورمونال کنترل می‌گردد. و ثابت کرده‌اند که خود عمل زایمان یک محرک مهم جهت ترشح سورفکتانت برای نوزاد می‌باشد. در طول اولین تنفس نوزاد، یک کوشش تنفسی جدیدی از طرف نوزاد لازم است تا باعث تحرک مایع - هوای بین سطوح آلوئولهای ریه در جهت مجاری فوقانی تنفسی بطرف پایین و سطوح آلوئولها گردد. در ریه نوزادانی که پس از یک دوره کامل حاملگی (فول ترم) بدنیا آمده‌اند، فسفولیپیدهای سورفکتانت در سطح مایع بین سطوح آلوئولی جذب سطحی

شود، کمبود سورفکتانت باعث RDS می‌گردد. با حضور سورفکتانت، ریتین نوزاد می‌تواند در طول اولین تنفس بطور طبیعی منبسط شده و مقدار کار مورد نیاز جهت نگهداری دوره‌های تنفسی پیاپی بعدی کاهش یابد.

ترکیب و ساخت سورفکتانت:

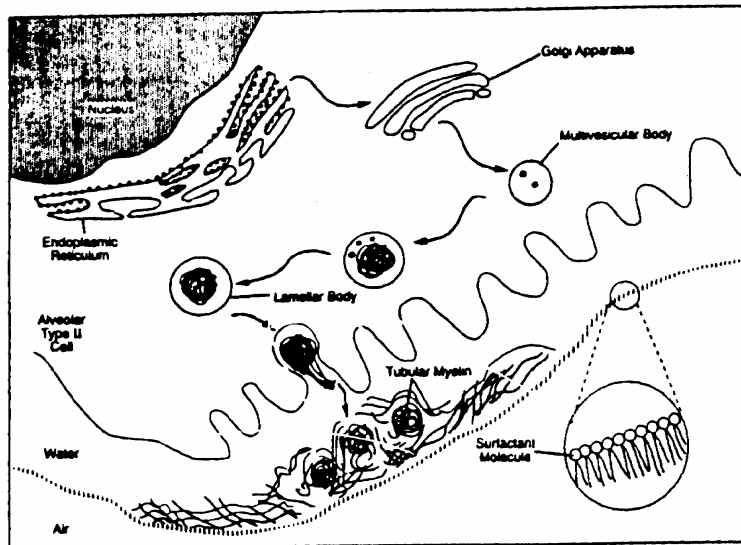
سورفکتانت ریوی که از شستشوی راه هوایی ریتین یک پستاندار بالغ بدست آمده است حاوی مخلوط پیچیده‌ای از فسفولیپیدها (۸۰٪)، لیپیدهای خنثی (۱۰٪) و پروتئین‌ها (۱۰٪) می‌باشد (۴).

۹۹ با حضور سورفکتانت، ریتین نوزاد می‌تواند در طول اولین تنفس بطور طبیعی منبسط شده و مقدار کار مورد نیاز جهت نگهداری دوره‌های تنفسی پیاپی بعدی کاهش یابد. ۶۶

می‌شود و باعث کاهش فشار باز شدن ریتین می‌گردد. در نوزادان نارس قبل از اینکه مقدار کافی سورفکتانت جنینی آندوژن بتواند ساخته

درصدوزن کامل		فسفولیپیدها
	۸۰	
درصد فسفولیپید		
۵۵		فسفاتیدیل کولین اشباع شده (که قسمت اعظم آن دی‌پالمیتویل فسفاتیدیل کولین است)
۲۵		فسفاتیدیل کولین غیر اشباع
۸		فسفاتیدیل گلیسرول
۵		فسفاتیدیل اتانولامین
۲		فسفاتیدی اینوزیتول
۲		اسفنگومیلین
۳		سایر فسفولیپیدها
	۱۰	لیپیدهای خنثی
	۱۰	پروتئین
درصد پروتئین		
۹		آلبومین و گاما گلوبولین
۱		پروتئین‌های سورفکتانت A و B و C (SP-A, SP-B, SP-E)

جدول (۱). اجزاء ترکیبی سورفکتانت موجود در ریه پستاندار بالغ



شکل (۱) مراحل سنتز سورفکتانت در سلول آلوئولار تیپ II

به سرعت میلین لوله‌ای تشکیل می‌دهد که بزودی به سطح آلوئولی می‌چسبد. اعتقاد بر این است که میلین لوله‌ای یک پیشتاز فوری سورفکتانت فونکسیونل است. بنابراین واضح است که پیشنهاد شود که سورفکتانت ممکن است بتوسط سلولهای تیپ II برداشت شده و برای ترشح مجدد از راه اجسام لایه‌دار دو مرتبه به جریان افتد (۵).

اختصاصات عملی سورفکتانت طبیعی:

سورفکتانت باعث کاهش فشار سطحی در بین سطوح هوایی آلوئولی شده و در نتیجه از کلاپس آلوئولی در طول بازدم جلوگیری می‌کند. اگر مقدار سورفکتانت آندوژن ناکافی باشد فشار دمی و کار تنفس افزایش می‌یابد تا بتواند در هر تنفس، آلوئولها مجدداً انبساط پیدا

مهمترین منبع سورفکتانت، سلولهای آلوئولر مکعبی شکل تیپ II می‌باشد که ۳٪ لایه منفرد سلولهای اپی تلپال را در خط آلوئولی تشکیل می‌دهد. سلولهای تیپ II همچنین بعنوان یک مولد عمل کرده و سلولهای دختر و سلولهای مشخص شده‌ای را در داخل سلولهای آلوئولر تیپ II افلس‌دار تولید می‌کند که ۹۷٪ بقیه اپی تلیوم آلوئولی را تشکیل می‌دهد.

در شکل (۱) تواتر وقایعی را که در طول سنتز سورفکتانت در سلولهای آلوئولر تیپ II اتفاق می‌افتد نشان می‌دهد.

مواد سورفکتانت در رتیکیولوم آندوپلاسمیک ساخته می‌شوند و سپس به دستگاه گولژی منتقل شده و بعد به اجسام باوزیکولهای متعدد می‌روند و سرانجام به اجسام لایه‌دار می‌رسند. مواد محتوی اجسام لایه‌دار به داخل فضای آلوئولی ترشح شده و

کنند و اجازه دهند که تبادلات گازی با اندازه کافی انجام گیرد و در نتیجه طفل خسته شده و نارسائی پیشرونده تنفسی توسعه می‌یابد.

اعمال مواد تشکیل دهنده سورفکتانت:

اکنون شناخته شده است که سیستم سورفکتانت یک کمپلکس بسیار دینامیکی است که در هر تنفس تغییر می‌کند. با وجودی که ترکیب اجزاء سورفکتانت ریتین کاملاً روشن نشده است ولی برخی از ترکیبات شیمیائی آن بخوبی شناسائی شده است که در زیر آمده است:

۱- دی پالمیتویل فسفاتیدیل کولین:

متداولترین فسفولیپید در سورفکتانت ریبه فسفاتیدیل کولین است که ۷۰-۸۰٪ فسفولیپید محتوی آن به حساب می‌آید. بطور غیرمعمول درصد خیلی بالائی (۶۰-۷۰٪) از فسفاتیدیل کولین غیراشباع است که قسمت اعظم آن دی پالمیتویل فسفاتیدیل کولین (DPPC) است که حاوی اسید پالمیتیک است. DPPC ماده اصلی تشکیل دهنده و مسئول قدرت سورفکتانت جهت پائین آوردن فشار سطحی است، زیرا این ماده تنها جزء موجود در سورفکتانت است که مقدار آن کافی بوده و می‌تواند سطح آلوئول را بپوشاند ولی تنها این ماده برای کاهش فشار سطحی کافی نیست و در حرارت ۳۷ درجه در بین سطوح مایع - هوا منتشر نمی‌شود مگر اینکه با ملکولهای دیگری مخلوط شود که عبور حرارت را کاهش دهند.

۲- فسفاتیدیل گلیسرول: این دومین

ماده لیپیدی متداول موجود در سورفکتانت ریوی است که ۵-۱۲٪ کل ترکیب فسفولیپید سورفکتانت را تشکیل می‌دهد و نقش آن در سورفکتانت ریوی هنوز بخوبی روشن نیست، معذک ممکن است انتشار DPPC را به آن نسبت داد. درست است که فسفاتیدیل گلیسرول به عنوان یک شاخص برای رسیدن و بلوغ ریبه جنین به کار می‌رود ولی نقش آن در فونکسیون سورفکتانت انتقادآمیز نیست.

سورفکتانت درمانی یک

پیشرفت مهم در طب نوزادان است و

این دارو باعث کاهش مرگ و میر

بیماری مربوط به سندرم دیسترس

تنفسی نوزادان بخصوص

نارس‌ها می‌گردد.

۳- سایر لیپیدها: مقادیر کمی از

فسفولیپیدهای خنثی، کلسترل و تری‌گلیسریدها را در سورفکتانت پیدا کرده‌اند، معذک فونکسیون آنها به طور کامل قابل فهم نیست.

۴- پرتئین‌های سورفکتانت: سه

آپوپرتئین مشخص بنامهای سورفکتانت پرتئین C, B, A (SP-A, SP-B, SP-C) همراه فسفولیپیدهای سورفکتانت ریوی وجود دارند. شواهد زیادی تأیید می‌کند که هر کدام از این پرتئین‌ها در فونکسیون و هوموستازی سورفکتانت نقشی به عهده دارند که در جدول (۲) آمده است.

جدول (۲) فونکسیونهای پرتئینهای سورفکتانت

۱- SP-A:

- تشکیلات لیپید وابسته به کلسیم و احتمالاً نقشی در تشکیل میلین لوله‌ای
- افزایش فعالیت سطحی مخلوط‌های فسفولیپید - پرتئولیپید
- تنظیم جذب مجدد فسفولیپید سورفکتانت بطور *in vitro*
- دفاع بالقوه و تنظیم فونکسیون ایمنی

۲- پرتئولیپیدهای SP-B, SP-C:

- دادن فعالیت شبه سورفکتانت به فسفولیپیدها
- پایین آوردن فشار سطحی، انتشار و جذب سورفکتانت
- افزایش جذب مجدد فسفولیپید سورفکتانت بتوسط سلولهای تیپ II بطور *in vitro*

SP-A:

یکی از فراوانترین پرتئینهای سورفکتانت است. این ماده به سرعت به فسفولیپیدها متصل شده و در حضور کلسیم باعث تسریع تشکیل مقادیر زیاد لیپید - پرتئین بهم پیوسته و افزایش تشکیلات لیپیدی می‌شود. SP-A ممکن است در تشکیل میلین لوله‌ای نیز درگیر باشد. خواص سطحی فسفولیپیدهای حاوی SP-C, SP-B بتوسط SP-A افزایش می‌یابد.

با وجودی که بنظر می‌رسد سیستم سورفکتانت ریوی اهمیت دارد. معذک حذف SP-A از سورفکتانت طبیعی منجر به از دست رفتن فونکسیون مهم سورفکتانت نمی‌شود. اگر چه دو فرآورده سورفکتانت طبیعی مانند سورفکتانت TA و عصاره سورفکتانت ریو گاوی عاری از SP-A هستند ولی هنوز دارای فعالیت سطحی شدید بوده و در سندرم دیسترس تنفسی نوزادان موثر می‌باشد.

سورفکتانت‌های موجود جهت مصرف در

کلینیک دو نوع هستند:

۱- سورفکتانت‌هایی که از ریو پستانداران تهیه می‌شود.

۲- سورفکتانت‌های صنعتی.

سورفکتانت‌های حیوانی دارای ترکیبات فسفولیپیدی شبیه سورفکتانت طبیعی هستند آنها دارای برخی سورفکتانت پرتئین (SP-C, SP-B) ولی فاقد سورفکتانت - پرتئین A (SP-A) می‌باشند.

مثلاً در ژاپن بتوسط ریزریز کردن ریتین گاو در محلول نمکی، عصاره آن را که حاوی لیپیدها SP-B, SP-C با حلال‌های آلی است بدست می‌آورند و سپس دی پالمیتویل فسفاتیدیل کولین، اسید پالمیتیک و تری گلیسرید به آن اضافه می‌کنند تا خواص سطحی عصاره بهبود یابد (۶).

اما سورفکتانت صنعتی نیز دو نوع

بهبود اطفالی که با علل دیگری دچار نارسائی تنفسی شده‌اند مانند پنومونی، و یا بالغینی که به RDS مبتلا شده‌اند امیدوار کننده بوده است. بعلاوه برخی مدارک تایید می‌کند که سورفکتانت ریوی ممکن است به جلوگیری از ادم ریوی کمک کند که البته به مطالعات بیشتری نیاز دارد. همچنین پیشنهاد شده است که این ماده ممکن است ریتین را از مسمومیت اکسیژن درمانی در زمانیکه فشار اکسیژن بالا باشد محافظت کند. علاوه بر این سورفکتانت ممکن است نقشی در سیستم دفاع ریوی بازی کند که البته عده‌ای روی این ادعا بحث دارند.

والسلام

منابع:

- 1- Fujiwara, T; et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* I: 55-59, 1980
- 2- Reynolds, MS; et al. Use of surfactant in the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Clin. Pharm.* 8:559-576, 1989
- 3- Vor, BP; et al. infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediat.* 136:443-447, 1982
- 4- Berry, DD. Neonatology in 1990.: Surfactant replacement therapy becomes a reality. *Clin Pediat.* 30:167-172, 1991
- 5- Caminiti, SP; et al; The pulmonary surfactant system. *Hospit. Pract.* 26:87-100, 1991
- 6- Jobe, AH; and Wood, AJJ; Drug Therapy. *Pulmonary Surfactant Therapy.* New. Engl. J. Med. 328:861-868, 1993
- 7- Farrell, EE; et al. Impact of antenatal dexamethasone administration on respiratory distress syndrome in surfactant-treated infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161:628-633, 1989

می‌باشند: ۱- مخلوط دی‌پالمیتویل فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل گلیسرول به نسبت $\frac{7}{3}$
۲- مخلوط دی‌پالمیتویل فسفاتیدیل کولین (کولفوسریل پالمیتات)، هگزادکانول و تیلو کساپول (Tyloxapol) می‌باشد که این ترکیب امروزه در آمریکا و بسیاری از کشورهای دیگر در درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان مصرف دارد. همچنین نشان داده‌اند که سورفکتانت‌های صناعی حاوی فسفولیپید اصلی فعال - سطحی سورفکتانت بوده که جذب سطحی را تسهیل می‌کند.

نکات بالینی:

سورفکتانت درمانی یک پیشرفت مهم در طب نوزادان است. این دارو باعث کاهش مرگ و میر بیماری مربوط به سندرم دیسترس تنفسی نوزادان بخصوص نارس‌ها می‌گردد. چون این درمان باعث دخالت عمیق در تغییر مکانیکی ریه می‌شود، لذا با سایر بیماریهای تنفسی نیز تداخل پیدا می‌کند. اولین هدف سورفکتانت درمانی بایستی کاهش وفور توسعه و رشد غیرطبیعی برنشی - ریوی و کاهش مرگ و میر ناشی از RDS باشد. سورفکتانت تراپی نمی‌تواند جانشین عمل سعی در افزایش رسیدن به بلوغ جنین گردد زیرا بدین وسیله از راه به تاخیر انداختن زایمان زودرس و یا مصرف کورتیکوستروئیدها در مادر از RDS جلوگیری می‌شود. کورتیکوستروئید درمانی در مادر کودک همچنین باعث بهبود جواب سورفکتانت درمانی در کودکان نارس به‌مراه RDS می‌شود (۷). آزمایشات بالینی دیگری نشان داده است که مصرف سورفکتانت در