

AKCİĞER SURFAKTAN SİSTEMİ

Zafer Durgun¹ Ercan Keskin¹

Pulmonary Surfactant System

Summary: Pulmonary surfactant, a phospholipid-protein complex that lines the alveoli and small airways of the lungs, is secreted by type II alveolar epithelial cells. Recognized functions of surfactant are (1) maintaining proper humidity of the alveolar wall; (2) providing a constant essential factor for easier pulmonary elastic recoil and reducing the work of breathing during passive expiration; (3) stabilizing the alveoli by lowering the surface tension at the air-liquid interface, or decreasing the tendency of small alveoli to collapse and fuse into larger alveoli at expiration; (4) resisting infiltration of capillary and interstitial fluids into the alveoli; and (5) emulsifying very small inhaled particles that may have reached the alveoli and thus facilitating their phagocytosis by macrophages. It is stated that deficiencies of surfactant or differences in its composition are concerned with morphofunctional immaturity of lung in prenatal or neonatal period and many pulmonary diseases of adults. Therefore, many investigation are performed on the roles and therapeutic features of surfactant in these diseases and new information is added to old ones in every day.

Key words: Pulmonary surfactant, surface tension, hyaline membrane.

Özet: Pulmoner surfaktanlar tip II alveoler epiteliyal hücrelerce salgılanan, alveol ve küçük hava yollarını kaplayan bir fosfolipid ve protein kompleksidir. Surfaktanların bilinen fonksiyonları (1) alveol duvarını uygun bir nemlilikte tutmak; (2) pasif ekspirasyon esnasında daha kolay elastik büzülme için sabit esansiyel bir faktör olarak rol oynamak; (3) hava-sıvı tabakasında yüzey gerilimini azaltarak alveollerin stabilizasyonunu sağlamak ya da ekspirasyon esnasında küçük alveollerin kollapsını ve daha büyük alveollere yapışmasını önlemek; (4) kapiller ve interstisyel sıvıların alveoller içerisine infiltrasyonuna karşı direnç oluşturmak; ve (5) inhalasyon sonucu alveollere kadar ulaşabilecek küçük partiküllerin emülsifiye edilmesini sağlayarak bunların makrofajlar tarafından fagositozunu kolaylaştırmaktır. Surfaktan yetersizliği ya da kompozisyonundaki farklılıkların prenatal ve neonatal dönemde yetersiz akciğer gelişimi ve yetişkinlerin birçok pulmoner hastalığı ile ilgili olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle surfaktanların bu hastalıklardaki rolü ve terapötik nitelikleri ile ilgili olarak birçok araştırma yapılmakta ve her geçen gün yeni bilgiler elde edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer surfaktanları, yüzey gerilimi, hyalin membran.

Giriş

Akciğer surfaktanları alveoler tip II hücrelerince (granüler pnömosit) sentezlenerek salgılanmakta ve alveol yüzey sıvısının önemli bir komponentini oluşturmaktadır. Surfaktanlar; yüzey aktif maddeleri (surface active agent) anlamına gelmekte olup, akciğer fonksiyonu için gereklidirler (Kaup ve Drommer, 1985; Dörwald ve ark., 1991; Hamm ve ark.1992; Suwabe ve Takahashi, 1993; Andrade ve ark., 1995).

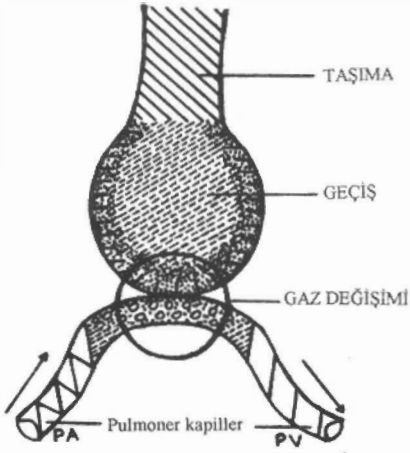
Tüm sıvıların yüzeyinde moleküller arası çekici güç nedeniyle belirli bir yüzey gerilimi vardır. Sı-

vıların iç kısımlarındaki moleküller ise (her yönden birbirlerine doğru çekildiklerinden) denge halindedirler. Sıvı yüzeyindeki gerilimin ölçü birimi "dyne" (din)'dir. Saf suyun yüzey gerilimi 1 cm² için 70 din, doku sıvısınınki ise 50 din kadardır. Alveollerin iç yüzeyi sıvı bir film tabakasıyla örtülü olup, bu sıvı alveollerin kollabe olmasına yetecek düzeyde bir yüzey gerilimine sahiptir. Zaten Laplace yasasına göre de alveoller küçüldükçe intraalveoler basınç artmaktadır ($P = 2T/r$, P (içi boş gerilebilen bir cismin içindeki germe basıncı, T = sıvının yüzey gerilimi, r = alveol yarı çapı). Bununla birlikte surfaktan molekülleri ekspirasyonda alveoller küçüldükçe birbirine yaklaşmakta, inspirasyonda uzaklaşmakta ve böylece respirasyon

esnasında alveoler yüzey gerilimini düzenleyerek kollapsı önlemektedir (Akino, 1992; Andrade ve ark., 1995). Alveoler ve bronşiyal surfaktanlar 0.1-0.2 mikrometre kalınlığında ince bir film tabakası oluşturmakta ve bu tabaka pnömosit II hücreleri düzeyinde biraz daha kalın bir yapı göstermektedir (Ruckebusch ve ark., 1991; Yaman, 1993).

MORFOLOJİ

Fonksiyonel ve morfolojik özellikleri dikkate alındığında memeli akciğerlerinin damar ve hava yolları üç grupta toplanabilir : taşıma, geçiş ve solunum bölgeleri (Şekil 1).

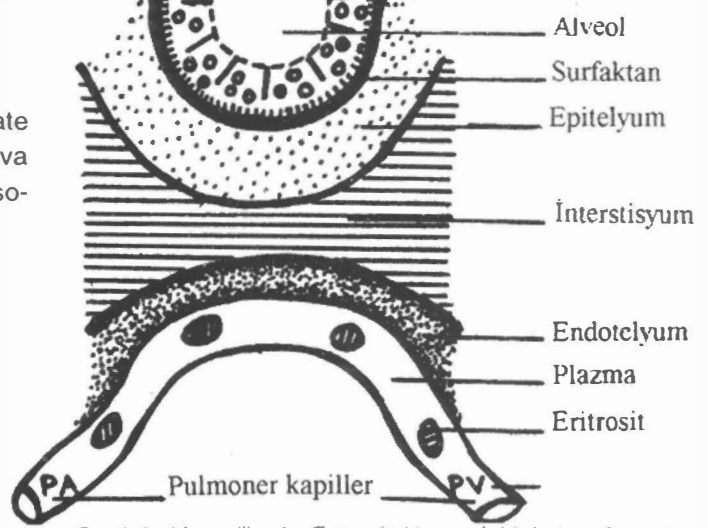


Şekil 1. Solunum Sisteminde Kan Damarları ve Hava Yolları Organizasyonu

Taşıma bölgesi; pulmoner arter ve venlerin ana kolları, bağ doku, terminal bronşiyoller ile bronş ve tracheayı içerirken (toplam akciğer hacminin %10'u), geçiş bölgesi; alveoler kanalları ve bronşiyollerini (%30), solunum bölgesi ise kapiller damarlar ve bunlarla sıkı bir ilişki içinde olan alveollerini (%60) kapsamaktadır.

Taşıma ve geçiş bölgeleri; solunum ünitelerine oksijen zengin havayı dağıtma, süzme ve nemlendirme, aynı zamanda ruminantlarda geçirilen retikulo-rumen gazlarından özellikle metanın reabsorpsiyonu ile alveoler havadaki fazla karbondioksitin eliminasyonu fonksiyonlarını gerçekleştirmektedir. Solunum bölgesi alveoler hava ile kan arasında gaz değişiminin yapıldığı alanlardır. Akciğerlerin fonksiyonel solunum üniteleri alveoller ile alveol duvarında yer alan yaygın kapiller damar ağıdır. Gaz değişimi (CO₂, O₂ veya CH₃) olayında bazı alveol-kan bariyerlerinin geçilmesi

söz konusudur. Bu altı bariyer sırasıyla; surfaktan veya tansiyoaktif film tabakası, ince bazal aköz bir sıvı (hipofaz), alveoler epitelyum ve bazal membran, kapiller bazal membran ve endotelyum ile kan plazması ve eritrosit membranıdır (Ruckebusch ve ark. 1991 Yaman, 1993) (Şekil 2)

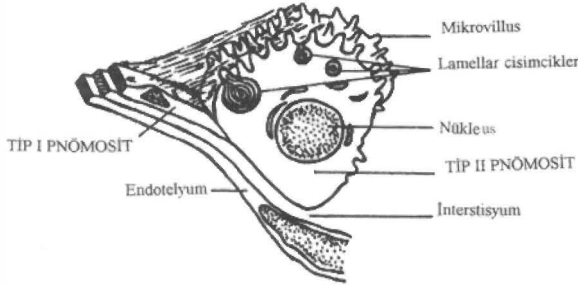


Şekil 2. Memelilerde Eritrosit Hemoglobininin Alveoler Havayı Ayıran Alveol-Kan Bariyeri

Memeli akciğerinde gaz değişiminin son ünitesi alveollerdir. Alveol duvarı ortalama 8-15 µm çapında yaygın kapiller anastomozlar ile bunların çevresindeki hücrelerce oluşturulmaktadır. Hava ile kan arasında bulunan üç mekanik bariyer alveollerin bütünlüğünü sağlayan alveoler epitelyum, kolajen ve elastik iplikcikler ile birlikte interstisyum ve akciğer ile periferel dolaşım damarlarına ilişkin kan ile sınırlı endotelial (kapiller) örtüdür.

Skuamöz epitel hücreleri (tip I pnömositler) toplam hücrelerin sayıca % 10'u kadar olmasına karşın alveoler yüzeyin yaklaşık % 90'ını kaplamaktadır. Herhangi bir zedelenme durumunda bu hücreler tip II pnömositlerin (corner cells) yerini doldurmaktadır. Tip I pnömositler yassı yapıda ve organelden fakir olup alveole doğru çıkıntı yapmış bir çekirdeğe sahiptirler. Tip II pnömositler ise granüllü ve kübik bir yapıda olup, sitoplazmalarında oldukça iyi gelişmiş organellere (golgi aygıtı, granüler endoplazmik retikulum, ribozom, poliribozom, büyük ve tubuler tip mitokondri ve değişik yapıda multiveziküler cisimcikler) ve yüzeylerinde mikrovilluslara sahiptirler. Multiveziküler cisimcikler (lamellar bodies) "sitolizom" olarak da adlandırılmaktadır. Sitolizom alveol yüzeyine salgılanan DPPC (Dipalmitol Fosfatidil Kolin)' ce zengin merokrin bir salgıyı

(surfaktan) depo etmektedir (Şekil 3). Alveollerin mekaniksel bariyerlerinin doğal bir komponenti olan makrofajlar ise bölgeye ulaşan yabancı partiküllerin fagositozunu gerçekleştirirken, aynı zamanda surfaktan madde de sentezleyebilmektedirler (Kaup ve Drommer, 1985; Ruckebusch ve ark., 1991).



Şekil 3. Alveoler Surfaktan Üreten Tip II Pnömositlerin Elektron Mikroskopik Diagramı

Pnömosit II hücreleri metabolik olarak çok aktif olmalarına rağmen alveol duvarına doğal olarak çok az destek vermektedirler. Bununla birlikte alveoler duvarın herhangi bir nedenle zedelenmesini takiben hızla proliferasyon olarak tip I pnömositlere dönüşmekte ve zedelenmeye karşı direnç arttırılmaktadır. Bu hücreler aynı zamanda bazı enzimleri (fosfatidik asit, fosfohidrolaz) de salgılamaktadırlar. Bronşiyollerde bulunan "Clara" hücreleri de bu küçük solunum yollarını kaplayan surfaktan film tabakasının oluşturulmasında fonksiyon yapmaktadır. Siliya taşımayan klara hücreleri gelişmiş organeller sistemine ve yaygın granülasyon gösteren mikrovillusa sahiptirler (Higenbottam, 1989; Ruckebusch ve ark., 1991).

SURFAKTANLARIN KİMYASAL BİLEŞİMLERİ VE FONKSİYONLARI

Alveoler sıvının yüzey gerilimini azaltarak kolapsı ve ödemi önleyen, gaz alış verişini kolaylaştıran surfaktanlar; protein ve lipidlerin kompleks bir karışımı olup, canlı türüne göre kimyasal bileşimleri az da olsa

farklılık gösterebilmektedir (Higenbottam, 1989; Pison ve ark., 1994). Bazı hayvan türlerinin akciğerlerinden elde edilen surfaktanların kimyasal bileşimleri Tablo 1' de sunulmuştur (Tanaka ve Takei, 1983).

Tablo1. Bazı hayvan türlerinde surfaktan bileşimi (%).

	Buzağı	Köpek	Ada tavşanı
Fosfolipid	90.2	89.7	89.5
Diğer lipitler	5.8	5.9	7.6
Protein	3.0	2.9	2.8
Karbonhidrat	1.0	1.4	0.3

Memeliler dışında ayrıca bazı balıklar, kuşlar, sürüngenler ve amfibiaların akciğerlerinde de surfaktan bulunmuştur (Eckert ve Randall, 1983; Yaman, 1993; Orgeig ve Daniels, 1995).

Fosfolipidlerin en büyük komponenti dipalmitol fosfatidilkolin (DPPC) olup (%75), ayrıca bazı asit (fosfatidilgliserol, PG; fosfatidilserin, PS; fosfatidilinositol, PI) ve nötral (fosfatidiletanolamin, PE; sfingomiyelin, S; lizolesitin, LL) fosfolipitler de mevcuttur (Ganong, 1977; Kirkland ve Bray, 1988; Ruckebusch ve ark., 1991).

Yeni doğanlarda (bebek, buzağı, kuzu, tavşan gibi) veya prenatal dönemin sonunda akciğer gelişim derecesinin belirlenebilmesi amacıyla alınan amnion sıvısı ya da akciğer sıvısında DPPC/S oranı tayin edilmektedir. Bu oranın 2'den büyük olması akciğer gelişiminin normal olduğunun bir göstergesi kabul edilmektedir (Jahn, 1984; Sosenko ve ark., 1989). Nitekim Pison ve ark. (1986) da yetişkin insanlarda surfaktan sistemindeki DPPC/S oranını yaklaşık 7 olarak bildirmektedir.

Fonksiyonel açıdan önemli olan ve surfaktan bileşimine giren başlıca dört protein bildirilmektedir. Bunlar surfaktan protein A, B, C ve D (SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D) olarak adlandırılmaktadırlar (Yu ve Possmayer, 1990; Mendelson ve Boggaram, 1991; Akino, 1992; Pison ve ark., 1994; Van Golde, 1995). Bunlardan alveoler sıvıda en fazla bulunan SP-A'nın yüksek affiniteli spesifik yüzey reseptörleri vasıtasıyla alveoler makrofajlara bağlandıkları ve fagositoz yeteneklerini arttırdıkları kabul edilmektedir (Tenner ve ark., 1989; Sakai ve ark., 1992; Taganovich ve Kukhta, 1992; Gaynor ve ark., 1995). Ayrıca SP-A pnömosit II ve makrofajlardan koloni stimulan faktör (CSF) salgılanmasını artırarak alveoler makrofajların

kemotaksisini uyarmakta ve böylece çeşitli virus, bakteri ve mantarlara karşı akciğerin savunulmasında bir opsonin fonksiyonu yapmaktadır (Van Iwaarden ve ark., 1991; Blau ve ark., 1994; Downing ve ark., 1995; Schelenz ve ark., 1995; Van Golde, 1995). Hidrofobik proteinler olan SP-A ve SP-D ara savunma hattı ile ilgili tanıma molekülleri olup "kollektinler" diye adlandırılmaktadırlar (Sastry ve Ezekowitz, 1993; Pison ve ark., 1994; Schelenz ve ark., 1995). Bu proteinler makrofaj fonksiyonlarını stimüle ederken, surfaktan fosfolipidleri lenfositler aktiviteyi (antijen ve alloantijenlere karşı lenfoproliferasyon, B lenfositlerin Ig üretimi ve doğal öldürücü hücre toksisitesi) inhibe etmektedirler. PG, DPPC'den daha fazla baskılayıcı role sahiptir (Weber ve ark., 1990; Lesur ve ark., 1994; Pison ve ark., 1994).

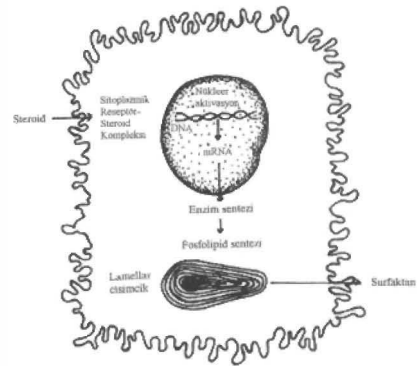
SP-A'nın alveoler tip II hücrelerdeki surfaktan sentezini inhibe ettiği bilinmesine karşılık, surfaktanlarda lipitlerle bir kompleks şeklinde bulunmasından dolayı lipidlerin varlığında bir inhibitör olarak rol alıp almadığı bilinmemektedir (Suwabe ve Takahashi, 1993).

Hidrofilik surfaktan proteinler olan SP-B ve SP-C'nin makrofajlarla olan ilişkileri henüz belirlenmemiş olup, SP-B'nin surfaktan fonksiyonunu artırdığı bildirilmektedir (Pison ve ark., 1994; Mizuno ve ark., 1995).

SENTEZ VE SEKRESYON

Surfaktan sentez ve sekresyonunun izole tip II hücrelerde bağımsız bir mekanizma ile oluştuğu belirlenmişse de, organizmada alveoler hücrelerdeki (pnömosit II, makrofajlar ve Klara hücreleri) nüklear olayları aktive eden sitoplazmik reseptör proteinler aracılığıyla gerçekleştirildiği kaydedilmektedir. Sentez için gerekli tiroksin, glukokortikoid ve prostaglandin gibi maddeler prenatal dönemin sonlarına doğru kandan alınarak sitoplazmik reseptörlere bağlanmakta, oluşan kompleks çekirdeğe geçip nüklear aktivasyona neden olmaktadır. Nüklear aktivasyon sonucu DNA'dan sentez için gerekli şifre alınıp m-RNA'lar vasıtasıyla endoplazmik retikulumla götürülmekte, bu arada cAMP enzim sisteminin de devreye girmesiyle mevcut prekürsörlerden (glukoz, kolin, yağ asitleri vb.) fosfolipid sentezi gerçekleştirilmektedir. Sentezlenen fosfolipidler golgi aygıtına geçerek olgunlaştırılmakta ve sitolizomlar içerisinde aktif formlarını ka-

zanılmaktadırlar (Şekil 4). Bazen sitolizomlar birbirleriyle birleşip hücrenin apikal yüzüne doğru hareket etmekte, mikrovillusların da yardımıyla ihtiyaç halinde alveol yüzeyine salgılanmaktadır. Yüzey surfaktan seviyesi azaldıkça ya da etkisini kaybettikçe alveoler boşluğu surfaktan salgılanmasına devam edilmektedir. Surfaktanlar alveoler boşluğu salgılanırken ilk önce parmaklık ya da çit benzeri ve tubuler miyelin (TM) adı verilen bir ara formda görülmekte, daha sonra bunların açılması ve yüzeye yayılmasıyla yüzey filmi şekillenmektedir. Yüzey filmin esasını alveoler epitelyumla temasta olan uniform, partikülsüz bir tabaka ile hipofaz adı verilen, strüktürsüz olabildiği gibi akciğer surfaktan sistemiyle ilgili komponentleri (tubuler miyelin, elektrolit, fosfolipid, protein) içerebilen aköz bir tabaka oluşturmaktadır. Hipofazdaki yüksek enerjili moleküller yüzey geriliminin azaltılmasından sorumlu olup, burada miseller şeklinde bulunmaktadır. Bu maddelerin hidrofilik grupları hipofaza dönük olup, yağ asitlerinden oluşan hidrofobik grupları ise alveoler boşluğa bakmaktadır. Böylece hipofaz üzerinde monomoleküler bir tabaka oluşturularak hava-sıvı teması önlenmekte ve yüzey geriliminin azaltılması sayesinde alveoler gaz alış veriş kolaylaştırılmaktadır (Gladstone ve ark., 1989; Dörwald ve ark., 1991; Ruckebusch ve ark., 1991; Taganovich, 1992).



Şekil 4. Glikokortikoidler Aracılığıyla Surfaktan Sentezi

Surfaktan sentez ve ekskresyonu pilokarpin, asetil kolin veya oksijen zehirlenmesi ile artırılabilir, vinblastin, kolşisin veya atropin tarafından azaltılabilir. Bilateral vagotomi surfaktan tabakasını azaltmakta ve sonuçta hiyalin membran oluşumuna neden olmaktadır (Engstrom ve ark., 1989; Zagorul'ko ve ark., 1990; Ruckebusch ve ark., 1991; Robbins ve ark.,

1995). Ayrıca lokal bazı kimyasal mediyatörler, muhtemelen pH ve inspirasyon sırasında oluşan mekaniksel stresin de surfaktan sekresyonu üzerine etkili olabileceği bildirilmektedir (Wirtz ve Schmidt, 1992; Amirkhani ve Merrit, 1995).

Surfaktan gliserofosfolipid ve proteinlerinin sentezinin glukokortikoid, prolaktin, insülin, somatotropin, östrojen, androjen, tiroksin ve katekolaminler tarafından β -adrenerjik reseptörler ve cAMP aracılığıyla düzenlendiği belirtilmektedir (Mendelson ve Boggaram, 1991).

Surfaktan miktarı büyük hayvan türlerinde yaklaşık 4 ml olarak bildirilmekte olup insanlarda 48 saat, küçük laboratuvar hayvanlarında ise 15 saatlik bir yarı ömre sahiptir (Eckert ve Randall, 1983; Ruckebusch ve ark., 1991).

Fazla veya inaktif surfaktanların alveoler boşluktan uzaklaştırılması; pnömosit II, diğer epitelial hücreler ve makrofajlar tarafından pinositozis, siliumlar ve intraalveoler basıncın yardımıyla üst solunum yollarına doğru itilmesiyle ya da alveoler epitelium ve kapiller endoteliumu geçerek kana karışmasıyla olabilmektedir (Wright, 1990).

MODİFİYE VE SENTETİK SURFAKTANLAR

Modifiye surfaktanlar tedavi veya araştırmalar amacıyla insan, sığır, buzağı ve domuz akciğerlerinden izole edilmekte ve sterilizasyon işlemini takiben farklı ürünlerin ilavesiyle zenginleştirilmektedir. Bu surfaktan tiplerinden "Survanta" sığır bronşioalveoler lavaj sıvısının santrifügasyonunu takiben, DPPC ve palmitik asit ilavesi sonucu zenginleştirilmesiyle elde edilmektedir (Yamada ve ark., 1990; Chen ve ark., 1995; Mizuno ve ark., 1995). Buzağı akciğer surfaktan ekstraktı (CLSE) jel kromatografi yöntemi ile buzağı, "Curosurf" aynı metot ve yollarla domuz, "insan surfaktanı" ise sükröz santrifügasyon ile insan amnion sıvısından elde edilmekte olup bu modifiye surfaktanlarla klinik denemelerde çok başarılı sonuçlar alınmıştır (Engstrom ve ark., 1989; Venkitaraman ve ark., 1990; Haddad ve ark., 1994).

Sentetik surfaktanlar ise bazı kimyasal bileşikler ve lipidlerin karışımı olup, "DPPC, tyloxapol ve cety alcohol"den (Barry, 1991) ve sırasıyla 68.5:22.5:9 oranında DPPC, PG ve palmitik asitten (Gunther, 1995) oluşan farklı surfaktan maddelerin elde edildiği bildirilmektedir. "Exosurf" adı verilen diğer bir surfaktan da yine tedavi amacıyla kullanım alanı bulmuştur (Allen ve ark., 1995).

SURFAKTAN SİSTEM VE AKCİĞER HASTALIKLARI

Akciğer hastalıklarının tamamına yakın bir bölümünde genellikle surfaktan sistem de etkilenmekte ve gerek pnömosit II hücrelerinde gerekse bu hücrelerin sentezleyip salgıladıkları surfaktanın miktar veya kimyasal bileşiminde değişiklikler olmaktadır.

a. Respiratory Distress Syndrom (RDS) : Surfaktanların temel görevi alveoler sıvının yüzey gerilimini azaltarak alveollerin kollapsını önlemektir. RDS (hiyalin membran hastalığı) yeni doğan ve daha çok erken dünyaya gelen bebekler ile birçok hayvan yavrusunda akciğerlerin tam gelişmemiş olmasına ve tip II pnömositlerin yeterince surfaktan madde üretememesine bağlı olarak ortaya çıkan, akciğer kapillerlerinde, hücreler arasında ve alveollerde gittikçe yaygınlaşan yangısal olaylar, hücre zedelenmeleri, ödem, vazomotor ve gaz değişimi olaylarında bozukluklar ve alveollerin kollapsıyla karakterize bir hastalıktır. Kollaps durumundaki akciğer bölgelerine "atelektazik bölge" adı verilmektedir. Bu bölgeler solunuma katılamamakta ve sert bir yapıya dönüşmektedir. Atelektazi ne kadar geniş alanları kaplıyorsa yavrunun solunum fonksiyonu da o oranda aksamaktadır. RDS' da kollabe alveoller ile bronşiyollerin içleri; hücre artıkları ve polimerize fibrinden zengin protein yapısındaki maddelerle (hiyalin membranlar) dolu ve tıkalıdır. Bu sıvı film tabakası solunum güçlüğüne ve kana geçen oksijen miktarında azalmaya sebep olmaktadır. Solunum tipi hırıltılı bir polipne şeklinde olup, vücut ısısı düşüktür. Morarma, hipotansiyon, vücutta şişlik, bağırsak tıkanması ve oliguri şekillenebilmektedir. Bu belirtiler genelde doğumu izleyen üçüncü günde en üst düzeye

ulaşmakta, bu süreyi atlatabilenlerde yaşama şansı her geçen gün artmaktadır. 2500 g'ın altında doğan çocuklarda, şeker hastası olan annelerin bebeklerinde, hamilelik döneminde annede oluşmuş oksijen yetersizliği veya asit artışı ile erken dönemde sezeryan operasyonu yapılması gibi durumlarda RDS'a yakalanma oranı yükselmektedir. Erken doğumların % 10'unda bu hastalığa rastlanmaktadır (Kaup ve Drommer, 1986; Jobe, 1990; Morris, 1990; Kristova ve Canova, 1992).

Neonatal dönemde RDS'un önlenmesinde; akciğer surfaktanlarının sentezi ve sekresyonu üzerinde bazı mediyatörlerin ve hormonların stimüle edici yönde etkisinin olduğu bildirilmektedir. Klinik uygulamada çoğunlukla glikokortikoidlerin, β_2 -adrenerjik mimetiklerle, daha az olarak da aminophylline ve thyroxine ile kombinasyonları kullanılmaktadır. Son yıllarda RDS'un önlenmesinde ambroxol'un olumlu etkisinden bahsedilmektedir (Robbins ve Kumar, 1990; Kristova ve Canova, 1992).

RDS'un önlenme ve tedavisinde en çok baş vurulan yollardan biri eksojen surfaktan uygulaması olup, ayrıca doğum sonrası %30-60 nemli havayla yapay solunum yaptırılmaktadır (Lewis ve Jobe, 1993; Hartog ve ark., 1995).

Koyunlarda kritik dönem 120-130. günler arası olup, bu dönemde yavrular sezeryanla alınırlarsa RDS'un tüm semptomlarını göstermektedirler (Jobe ve ark., 1984; Berry ve ark., 1985). Koyunlarda gebeliğin 121. gününde yapılan kortikosteroid (Betamethazon) uygulamasının akciğerlerde gaz değişiminde, fonksiyonel rezidüel kapasitede ve statik akciğer volümlerinde artmaya, kapiller arterlerden alveollere protein sızmasında azalmaya neden olduğu, surfaktan fonksiyonu üzerine ise etki yapmadığı bildirilmektedir (Chen ve ark., 1995).

Gladstone ve ark. (1989) antenatal steroid ve eksojen surfaktan uygulamasının surfaktan stimülasyon mekanizmasıyla birlikte pulmoner gelişimi de artırdığını ve RDS insidensini azalttığını kaydetmektedirler.

Bununla birlikte RDS'da mortalite ve morbiditenin azaltılmasında en etkili yol önlem almaktır. Prenatal dönemin sonlarında amnion sıvısından örnekler elde edilerek surfaktan bileşimi ve özellikle

DPPC/S oranı belirlenip, bu oranın 2'nin altında olması durumunda gerekli tedavi tedbirlerinin alınması gerekmektedir (Jahn, 1984; Sosenko ve ark., 1989).

b. Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Yetişkin insan ve hayvanlarda endojen surfaktan sistemi normal pulmoner fonksiyon için çok önemli olup son yıllarda ARDS'lu hastaların tedavisinde patofizyolojik değişikliklerin düzeltilmesi üzerinde önemle durulmaktadır (Lewis ve Jobe, 1993).

Akut ve kronik formlarda ortaya çıkabilen ARDS; alveoler kapiller bütünlüğün farklı nedenlerle bozulması sonucu alveoller içinde plazma proteinlerinin birikmesi, hiyalin membran oluşumunda polimerize fibrin içerisine fosfolipid ve proteinlerin katılması, proteazlar, oksidant maddeler ve surfaktan yapısına girmeyen lipid gibi yabancı maddelerin surfaktan metabolizmasını bozması, bileşiminde farklılık oluşturması ve miktarını azaltması gibi bir seri değişikliği kapsamaktadır. Bu değişiklikler akciğer kompliyansının azalması, gaz ventilasyon ve perfüzyonunun bozulması, atelektazi, kısmi alveoler kollaps ve pulmoner ödem gibi sonuçlarla karakterizedir. İlerlemiş ARDS vakalarında surfaktan eksikliğine bağlı sürekli atelektazi ve özellikle fibrinle kaplı alveoller; fibroblast proliferasyonunun ve fibrozisin başladığının bir göstergesidir (O'Brodovich ve ark., 1990; Seeger ve ark., 1990; Dörwald ve ark., 1991; Lewis ve Jobe, 1993; Seeger ve ark., 1993). Ayrıca bronşioalveoler lavaj sıvısının analizinde serum inhibitör proteinleri düzeyinde artma, surfaktan bileşiminde (DPPC, PG; surfaktan proteinleri) ise ilerleyici bir azalma belirlenmiştir (Seeger ve ark., 1990). "Lysinuric protein" intoleransı, böbrek, bağırsak özellikle akciğer epitelinde diaminosit transportuna bağlı otozomal resesif bozukluklar ARDS riskini artırmaktadır (Hallman ve ark., 1989).

ARDS'da alveol içinde biriken plazma bileşenleri surfaktan inhibisyonuna yol açtığından, tedavide bu etkiyi ortadan kaldırmak amacıyla yüksek dozda eksojen surfaktan uygulaması tavsiye edilmekte olup uygulama sonrası arteriyel oksijenasyon ve pulmoner fonksiyonda önemli bir düzelme olduğu bildirilmektedir (Holm ve Matalon,

1989; Hartog ve ark., 1995).

c. Fog Fever (Çayır-mera amfizemi) : Ruminantlarda görülen bu hastalığın nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle ilkbaharda hızla gelişen gür otlaklarda yüksek oranda bulunan L-tryptophanın rumende laktobasiller tarafından parçalanmasıyla şekillenen 3-methylindole (3MI)'un kana geçerek metabolize olmasıyla açığa çıkan metabolitlerinin pnömotoksik nitelikte olması; bronşiyol, alveol ve endotel hücrelerini etkileyerek interstisyel ve alveoler ödeme, yaygın interstisyel amfizeme, hiyalin membranlara ve tip II pnömositlerin hipertrofiye olmuş tip I hücrelere dönüşümüne ve sonuçta hastalığa sebep olduğu keçi, koyun ve sığırdaki deneysel olarak belirlenmiştir (Kirkland ve Bray, 1988; Ruckebusch ve ark., 1991). Hayvanlarda şiddetli solunum güçlüğü ve akciğerlerdeki yaygın ödeme bağlı köpüklü bir salivasyon dikkati çekmektedir.

d. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) : Bu hastalığın patogenesisinde surfaktanların rolü belirgin olarak gösterilmemiştir. İnsanlarda sigara dumanı, COPD için önemli bir risk faktörü olup, surfaktan etkisini azaltmaktadır. Sigara içenler ve içmeyenler olmak üzere iki grup üzerinde yapılan çalışmada (Lusuardi ve ark., 1992) sigara içenlerin yaklaşık % 30'unda bronşiyol-alveoler sıvıda fosfolipid düzeyinin azaldığı kaydedilmektedir.

Hasta atlarda özellikle DPPC ve PG oranının azaldığı, alveoler fibrozis ile tip II pnömosit hiperplazisi şekillendiği bildirilmektedir (Dörwald ve ark., 1991).

COPD tedavisinde yüksek dozda ambroxol uygulamasının surfaktan stimülasyonunu sağladığı ve bronşiyal mukusu giderdiği belirtilmektedir (Lusuardi ve ark., 1992).

e. Chronic Progressive Pneumoni (Mead) : Koyunların atipik interstisyel pnömonilerinin kronik safhasında görülen bu viral hastalıkta tip II pnömosit proliferasyonu ve hiyalin membran oluşumu ile solunum güçlüğü ve öksürük söz konusudur (Cheville, 1983; Kaup ve Drommer, 1986).

f. Çiftçi Akciğeri : Sonbahar ve kış aylarında ahırda beslenen sığır ve atlarda ortaya çıkabilen bu

hastalık aktinomyset sporları tarafından oluşturulmakta ve pulmoner amfizem, hiyalin membran oluşumu, solunum güçlüğü ve öksürük ile karakterizedir (Cheville, 1983; Kaup ve Drommer, 1986).

Alveoler surfaktanlar ile ilgili olabileceği düşünülen bir çok konu üzerinde yapılan çalışmalar son yıllarda yoğunlaşmıştır. Zagorul'ko ve ark. (1989) yeni doğan akut ve kronik pnömonili domuz yavrularında tip II pnömositlerin fonksiyonel yönden gelişmediklerini ve alveoler yüzey gerilimi üzerindeki etkilerini yeterince yerine getiremediklerini vurgularlarken, Birkun ve ark. (1990) yeni doğan bebekler ve fötüsler üzerindeki yaptıkları çalışmada akciğerin morfofonksiyonel yönden gelişmemesinin tip II hücrelerin ve alveoler surfaktanların yetersizliğiyle ilgili olduğunu kaydetmektedirler. Erasmus ve ark. (1994) ratlarda akciğer transplantasyonu sonucu surfaktan total fosfolipid miktarının değişmemesine karşılık DPPC oranının gittikçe azaldığını bildirerek surfaktan fonksiyonunun bozulduğunu belirtmektedirler.

Deneysel pulmoner fibrozis oluşturulan ratlarda yapılan diğer bir çalışmada (Taganovich ve ark., 1993) monositlerden interleukin-1 salgılanmasının arttığı ve surfaktanların monokin aktivitesi üzerinde uyarıcı rol oynadığı bildirilmekte, bu olayın ise fibrozisin patogenezesinde etkili olabileceği vurgulanmaktadır. Pozzi ve ark. (1989) ise ratların pulmoner fibrozisinde ambroxol uygulamasının surfaktan sentezi ve alveoler makrofaj aktivasyonunu stimüle ettiğini belirtmektedirler.

Lusuardi ve ark.(1992) ile Nieman ve Clark (1994) yaptıkları çalışmalarda dumanın surfaktan fonksiyonunu inhibe ettiğini, aşırı inhalasyonundan sonra eksojen surfaktan takviyesinin yararlı olacağını ileri sürmektedirler. Bu konuyla ilgili benzer bir çalışmada sigara içen kişilerde tütün katranının akciğer kompliyansı yanında surfaktanların yüzey özelliklerini de değiştirdiği, alveoler makrofaj sayısını artırdığı ve kronik obstruktif akciğer hastalığının gelişimini hızlandırdığı bildirilmektedir (Higgenbottam, 1989).

Surfaktanlar ratlarda "Sendai virus" ve "Influenza A" viruslarının proteolitik aktivasyonlarını inhibe etmektedir (Van Iwaarden ve ark., 1991; Kido

ve ark., 1993).

Koyunların akciğer silikozisinde tip II epiteliyal hücrelerin hipertrofisi ve hiperplazisi ile bağlantılı olarak surfaktan sekresyonunda artma olduğu ve bu artışa fosfolipid ve proteinlerin (SP-A, SP-B) orantılı bir şekilde katıldığı kaydedilmektedir (Lesur ve ark., 1993).

Sürekli akciğer lavajları yapılmak suretiyle surfaktan eksikliğine bağlı şiddetli akciğer harabiyeti oluşturulan yetişkin tavşanlarda ortaya çıkan hipoksemiye, pulmoner hipertansiyon, yaygın interalveoler protein sızıntısı, periferik nötropeni ve belirgin nötrofil infiltrasyonu ile hiyalin membran oluşumunun eşlik ettiği bildirilmektedir (Burger ve ark., 1990).

Otto Verbeme ve ark. (1992) farelerde amfizemin patogeneziinde pulmoner surfaktanların koruyucu bir rol oynadıklarını belirtmektedirler.

Fosfolipid ve proteinlerin kompleks bir bileşimi şeklinde alveoler tip II hücrelerden salgılanan ve alveoler yüzey gerilimini azaltarak kollapsı önleyen surfaktanların yetersizliği özellikle yeni doğanların ve yetişkinlerin pulmoner hastalıklarıyla yakından ilişkili olup, bu konu hakkında halen bir çok araştırma yapılmakta ve bugünkü bilgilere her geçen gün yenileri eklenmektedir.

Kaynaklar

Akino, T. (1992). Biochemical and Clinical Aspect of Pulmonary Surfactant Proteins. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* (A). 30. 5-14.

Allen, J.N., Moore, S.A., Pope-Harman, A.L., Marsh, C.B., Wevers, M.D. (1955). Immunosuppressive Properties of Surfactant and Plasma on Alveolar Macrophages. *J. Lab. Clin. Med.* 125 (3), 356-369.

Amirkhanian, J.D., Merritt, T.A. (1995). The Influence of pH on Surface Properties of Lung Surfactants. *Lung*. 173 (4), 243-254.

Andrade, R.S., Solien, E.E., Wangenstein, O.D., Tsai, M.Y., Kshetry, V.R., Bolman, R.M. (1995). Surfactant Dysfunction in Lung Preservation. *Transplantation*. 60 (6), 536-541.

Barry, D. (1991). Neonatology in the 1990's: Surfactant Replacement Therapy Becomes a Reality. *Clinical Pediatrics*. 30 (3), 167-172.

Berry, D., Jobe, A., Jacobs, H., Ikegami, M. (1985). Dist-

tribution of Pulmonary Blood Flow in Relation to Atelectasis in Premature Ventilated Lambs. *American Review of Respiratory Disease*. 132 (3), 500-503.

Birkun, A.A., Zagorul'ko, A.K., Fat, L.F., Kobozev, G.V., Safronova, L.G. (1990). The Pulmonary Surfactant Status in Lung Immaturity. *Arkh. Patol. (A)*. 52 (2), 10-14.

Blau, H., Riklis, S., Kravtsov, V., Kalina, M. (1994). Secretion of Cytokines by Rat Alveolar Epithelial Cells: Possible Regulatory Role for SP-A. *Am. J. Physiol.* 266 (1), 148-155.

Burger, R., Fung, D., Bryan, A.C. (1990). Lung Injury in a Surfactant-Deficient Lung is Modified by Indomethacin. *J. Appl. Physiol.* 69 (6), 2067-2071.

Chen, C.M., Ikegami, M., Ueda, T., Polk, D.H., Jobe, A.H. (1995). Exogenous Surfactant Function in very Preterm Lambs with and without Fetal Corticosteroid Treatment. *J. Appl. Physiol.* 78 (3), 955-960.

Chevillie, N.F. (1983). "Cell Pathology." Sec. ed., The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA.

Downing, J.F., Pasula, R., Wright, J.R., Twigg, H.L., Martin, W.J. (1995). Surfactant Protein a Promotes Attachment of Mycobacterium tuberculosis to alveolar Macrophages During infection with Human Immunodeficiency Virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92 (11), 4848-4852.

Dörwald, M., Bossche, G.V., Gerull, A. (1991) Zur Surfactantphospholipidzusammensetzung im Tracheobronchial Secret des Pferdes und Ihrer Klinischen Relevanz für die Beurteilung des Lungenstatus bei Chronisch Lungenkranken Pferden. *Wien. Tierarztl. Mschr.* 78 (4), 118-126.

Eckert, R., Randall, D. (1983). *Animal Physiology. In "Exchange of Gases".* 2 Ed. Vapnek, Pearl C., W.H. Freeman and Company, San Francisco.

Engstrom, P.C., Holm, B.A., Matalon, S. (1989). Surfactant Replacement Attenuates the Increase in Alveolar Permeability in Hyperoxia. *J. Appl. Physiol.* 67 (2), 688-693.

Erasmus, M.E., Petersen, A.H., Oetomo, S.B., Prop, J. (1994). The Function of Surfactant is Impaired During the Reimplantation Response in Rat Lung Transplants. *J. Heart Lung Transplant.* 13 (5), 791-802.

Ganong, W.F. (1977). *Medical Physiology.* In "Pulmonary Function." Lange Medical Publications, Los Altos, California.

Gaynor, C.D., McCormack, F.X., Voelker, D.R., McGowan, S.E., Schlesinger, L.S. (1995). Pulmonary Surfactant Protein A Mediates Enhanced Phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis by a Direct Interaction with Human Macrophages. *J. Immunol.* 155 (11), 5343-5351.

Gladstone, J.M., Mercurio, M.R., Devenny, S.G., Jacobs, H.C. (1989). Antenatal Steroids, Postnatal Surfactant, and Pulmonary Function in Premature Rabbits. *J. Appl. Physiol.* 67 (4), 1377-1382.

Gunther, A., Kalinowski, M., Rosseau, S., Seeger, W.

- (1995). Surfactant Incorporation Markedly Alters Mechanical Properties of a Fibrin Clot. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13 (6), 712-718.
- Haddad, I.Y., Holm, B.A., Hlavaty, L., Matalon, S. (1994). Dependence of Surfactant Function on Extracellular pH: Mechanisms and Modifications. *J. Appl. Physiol.* 76 (2), 657-662.
- Hallman, M., Maasilta, P., Sipila, I., Tahvanainen, J. (1989). Composition and Function of Pulmonary Surfactant in Adult Respiratory Distress Syndrome. *Eur. Respir. J. Suppl.* 3, 104-108.
- Hamm, H., Fabel, H., Bartsch, W. (1992). The Surfactant System of the Adult Lung: Physiology and Clinical Perspectives. *Clin. Investig.* 70 (8), 637-657.
- Hartog, A., Gommers, D., Lachmann, B. (1995). Role of Surfactant in the Pathophysiology of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 50 (5), 372-377.
- Higenbottam, T. (1989). Lung Lipids and Disease. *Respiration*, 55 (1), 14-27.
- Holm, B.A., Matalon, S. (1989). Role of Pulmonary Surfactant in the Development and Treatment of Adult Respiratory Distress Syndrome. *Anesth. Analg.* 69 (6), 805-818.
- Jahn, W. (1984). Surfactant- Phospholipide im Tracheobronchialsekret von Gesunden und Chronisch Lungenerkrankten Pferden. *Diss. Tierarztl. Hochsch., Hannover.*
- Jobe, A.H. (1990). Lung Development, Surfactant and Respiratory Distress Syndrome. *Acta Paediatr. Jpn.* 32 (1), 1-7.
- Jobe, A.H., Ikegami, M., Jacobs, H. (1984). Surfactant and Pulmonary Blood Flow Distributions Following Treatment of Premature Lambs with Natural Surfactant. *J. Clin. Invest.* 73, 848-856
- Kaup, F.J., Drommer, W. (1985). Das Surfactant system der Lunge, Teil-I: Morphologie, Zusammensetzung und Funktion des Surfactantsystems bei Mensch und Tier-eigene Befunde und Literaturübersicht. *Berl. Münch. Tierarztl. Wschr.* 98, 073-085.
- Kaup, F.J., Drommer, W. (1986). Surfactantsystem der Lunge, Teil-II: Störungen des Surfactantsystems und ihre Bedeutung für die Veterinarmedizin. *Berl. Münch. Tierarztl. Wschr.* 99, 77-85.
- Kido, H., Sakai, K., Kishino, Y., Tashiro, M. (1993). Pulmonary Surfactant is a Potential Endogenous Inhibitor of Proteolytic Activation of Sendai Virus and Influenza A Virus. *FEBS Lett.* 322 (2), 115-119.
- Kirkland, J.B., 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.
- Kristova, V., Canova, R. (1992). Pulmonary Surfactant. Properties, Relation to the Respiratory Distress Syndrome in Neonates and Possibilities of its Prevention and Therapy. *Bratisl. Lek. Listy (A).* 93 (1), 41-49.
- Lesur, O., Veldhuizen, R.A., Whitsett, J.A., Hull, W.M., Possmayer, F., Cantin, A., Begin, R. (1993). Surfactant-Associated Proteins (SP-A, SP-B) are Increased Proportionally to Alveolar Phospholipids in Sheep Silicosis. *Lung.* 171 (2), 63-74.
- Lesur, O., Mancini, N.M., Janot, C., Chabot, F., Boitout, A., Polu, J.M., Gerard, H. (1994). Loss of Lymphocyte Modulatory Control by Surfactant Lipid Extracts from Acute Hypersensitivity Pneumonitis: Comparison with Sarcoidosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 7(II), 1944-1949.
- Lewis, J.F., Jobe, A.H. (1993). Surfactant and the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 (I), 218-233
- Lusuardi, M., Capelli, A., Carli, S., Tacconi, M.T., Salmona, M., Donner, C.F. (1992). Role of Surfactant in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Therapeutic Implications. *Respiration*, 59 (1), 23-32.
- Mendelson, C.R., Boggaram, V. (1991). Hormonal Control of the Surfactant System in Fetal Lung. *Annu. Rev. Physiol.* 53, 415-440.
- Mizuno, K., Ikegami, M., Chen, C.M., Ueda, T., Jobe, A.H. (1995). Surfactant Protein-B Supplementation Improves In Vivo Function of a Modified Natural Surfactant. *Pediatr. Res.* 37 (3), 271-276.
- Morris, D.C. (1990). Composition and Function of Pulmonary Surfactant and its Implication in Respiratory Distress Syndrome of the Neonate. *Ohio. Med.* 86 (7), 547-550.
- Nieman, G.F., Clark, W.R. (1994). Effects of Wood and Cotton Smoke on the Surface Properties of Pulmonary Surfactant. *Respir. Physiol.* 97 (1), 1-12.
- O'Brodovich, H.M., Weitz, J.I., Possmayer, F. (1990). Effect of Fibrinogen Degradation Products and Lung Ground Substance on Surfactant Function. *Biol. Neonate.* 57 (6), 325-333.
- Orgeig, S., Daniels, C.B. (1995). The Evolutionary Significance of Pulmonary Surfactant in Lungfish. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 13 (2), 161-166.
- Otto, Verberne, C.J., Ten Have-Opbroek, A.A., Franken, C., Hermans, J., Dijkman, J.H. (1992). Protective Effect of Pulmonary Surfactant on Elastase-Induced Emphysema in Mice. *Eur. Respir. J.* 5(10), 1223-1230.
- Pison, U., Gono, E., Joka, T., Obertacke, U., Obladen, M. (1986). High-Performance Liquid Chromatography of Adult Human Bronchoalveolar Lavage: Assay for Phospholipid Lung Profile. *J. Chromatogr.* 377, 79-89.
- Pison, U., Max, M., Neuendank, A., Weissbach, S., Pietschmann. (1994). Host Defence Capacities of Pulmonary Surfactant: Evidence for "Nonsurfactant" Functions of the Surfactant System. *Eur. J. Clin. Invest.* 24 (9), 586-599.

- Pozzi, E., Luisetti, M., Spiattini, L., Coccia, P., Rossi, A., Donnini, M., Cetta, G., Salmona, M. (1989). Relationship Between Changes in Alveolar Surfactant Levels and Lung Defence Mechanisms. *Respiration*. 55 (1), 53-59.
- Robbins, S.C., Kumar, V. (1990). "Basic Pathology" 4th Ed., Çev. Ed. Prof. Dr. Ö. Uluoğlu. W.B. Saunders Co. Güneş Kitabevi, Ankara.
- Robbiri's, C.G., Davis, J.M., Merrit, T.A., Amirkhanian, J.D., Sahgal, N., Morin, F.C., Horowitz, S. (1995). Combined Effects of Nitric Oxide and Hyperoxia on Surfactant Function and Pulmonary Inflammation. *Am. J. Physiol.* 269 (1), 545-550.
- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P., Dunlop, R. (1991). Physiology of Small and Large Animals. In: "Non-respiratory Functions of the Respiratory System". B.C. Decker, Inc. Philadelphia, Hamilton.
- Sakai, K., Kweon, M.N., Kohri, T., Kishino, Y. (1992). Effects of Pulmonary Surfactant and Surfactant Protein A on Phagocytosis of Fractionated Alveolar Macrophages: Relationship to Starvation. *Cell. Mol. Biol.* 38 (2), 123-130.
- Sastry, K., Ezekowitz, R.A. (1993). Collectins: Pattern Recognition Molecules Involved in First Line Host Defense. *Curr. Opin. Immunol.* 5 (1), 59-66.
- Schelenz, S., Malhotra, R., Sim, R.B., Holmskov, U., Bancroft, G.J. (1995). Binding of Host Collectins to the Pathogenic Yeast *Cryptococcus neoformans*: Human Surfactant Protein D Acts as an Agglutinin for Acapsular Yeast Cells. *Infect Immun.* 63(9), 3380-3366.
- Seeger, W., Pison, U., Buchhorn, R., Obertacke, U., Joka, T. (1990). Surfactant Abnormalities and Adult Respiratory Failure. *Lung*. 168, 891-902.
- Seeger, W., Gunther, A., Walmrath, H.D., Grimminger, F., Lasch, H.G. (1993). Alveolar Surfactant and Adult Respiratory Distress Syndrome. Pathogenetic Role and Therapeutic Prospects. *Clin. Investig.* 71(3), 177-190.
- Sosenko, I.R., Nielsen, H.C., Frank, L. (1989). Lack of Sex Differences in Antioxidant Enzyme Development in the Fetal Rabbit Lung. *Pediatr. Res.* 26(1), 16-19.
- Suwabe, A., Takahashi, K. (1993). Roles of Surfactant Protein A (SP-A) and Phospholipids on Regulation of Surfactant Secretion from Alveolar Type II Epithelial Cells. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. (A)*. 31(3), 317-323.
- Taganovich, A.D. (1992). The Regulatory Role of Pulmonary Surfactant in Macrophage Metabolism. *Vopr. Med. Khim. (A)*. 38(5), 7-10.
- Taganovich, A.D., Kukhta, V.K. (1992). Modulating Effect of Surfactant on Protein Biosynthesis in Lung Macrophages. *Ukr. Biokhim. Zh. (A)*. 64(1), 16-22.
- Taganovich, A.D., Murzenok, P.P., Zhitkevich, T.I. (1993). Effects of Pulmonary Surfactant on the Activity of Interleukin-1 Secreted by Macrophages in Normal State and in Pulmonary Fibrosis. *Probl. Tuberk. (2)*. 48-51.
- Tanaka, Y., Takei, T. (1983). Lung Surfactants. I. Comparison of Surfactants Prepared from Lungs of Calif. Ox. Dog and Rabbit. *Chem. Pharm. Bull.* 31, 4091-4099.
- Tenner, A.J., Robinson, S.L., Borchheit, J., Wright, J.R. (1989). Human Pulmonary Surfactant Protein-A (SP-A), a Protein Structurally Homologous to Clq, can Enhance FcR- and CRI-Mediated Phagocytosis. *J. Biol. Chem.* 264(23), 13923-13928.
- Van Golde, L.M. (1995). Potential Role of Surfactant Protein A and D in Innate Lung Defense Against Pathogens. *Biol. Neonate.* 67(1), 2-17.
- Van Iwaarden, J.F., Van Strijp, J.A., Ebskamp, M.J., Weimers, A.C., Verhoef, J., Van Golde, L.M. (1991). Surfactant Protein A is Opsonin in Phagocytosis of Herpes Simplex Virus Type I by Rat Alveolar Macrophages. *Am. J. Physiol.* 261(1), 204-209.
- Venkitaraman, A.R., Hall, S.B., Whitsett, J.A., Notter, R.H. (1990). Enhancement of Biophysical Activity of Lung Surfactant Extracts and Phospholipid-Apoprotein Mixtures by Surfactant Protein A. *Chem. Phys. Lipids.* 56(2-3), 185-194.
- Weber, H., Heilmann, P., Meyer, B., Maier, K.L. (1990). Effect of Canine Surfactant Protein (SP-A) on the Respiratory Burst of Phagocytic Cells. *FEBS Lett.* 270 (1-2), 90-94.
- Wintz, H., Schmidt, M. (1992). Ventilation and Secretion of Pulmonary Surfactant. *Clin. Investig.* 70(1), 3-13.
- Wright, J.R. (1990). Clearance and Recycling of Pulmonary Surfactant. *Am. J. Physiol.* 259(1), 1-12.
- Yamada, T., Ikegami, M., Tabor, B.L., Jobe, A.H. (1990). Effects of Surfactant Protein A on Surfactant Function in Preterm Ventilated Rabbits. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142 (4), 749-752.
- Yaman, K. (1993). "Fizyoloji", Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.
- Yu, S.H., Possmayer, F. (1990). Role of Bovine Pulmonary Surfactant-Associated Proteins in the Surface-Active Property of Phospholipid Mixtures. *Biochem. Biophys. Acta.* 1046(3), 233-241.
- Zagorul'ko, A.K., Fat, L.F., Safronova, L.G., Kobozev, G.V., Gorelik, N.I. (1989). Surfactant Surface Activity and Ultrastructural Changes in the Type II Alveolocytes of Fetal and Neonatal Lungs in Experimental Inflammation of the Maternal Lungs. *Biull. Eksp. Biol. Med. (A)*. 107(6), 753-756.
- Zagorul'ko, A.K., Birkun, A.A., Safronova, L.G., Kobozev, G.V., Gorelik, N.I. (1990). Surface-Active Properties of Pulmonary Surfactant and the Functional Activity of Type II Alveolocytes at Various Times of the Day Under Experimental Conditions. *Fiziol. ZK. (A)*. 36(1), 91-95.