

Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Peranan Surfaktan Eksogen pada Tatalaksana *Respiratory Distress Syndrome* Bayi Prematur

**Silvia Suminto**

Fakultas Kedokteran UNIKA Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

**ABSTRAK**

Defisiensi surfaktan pada bayi prematur dengan *respiratory distress syndrome* (RDS) atau *hyalin membrane disease* (HMD) dapat menyebabkan alveoli kolaps dan gagal napas. Sejak tahun 1980, pemberian surfaktan eksogen telah terbukti dapat mengurangi kematian dan risiko akibat ventilasi mekanik. *Continuous positive airway pressure* (CPAP) memberikan hasil serupa dengan pemberian surfaktan profilaksis. *American Association of Pediatrics* merekomendasikan CPAP segera setelah lahir dengan alternatif pemberian surfaktan selektif. Teknik pemberian surfaktan yang sering digunakan adalah INSURE diikuti ekstubasi dan CPAP. Teknik lain yang sedang dikembangkan adalah MIST dengan memasukkan kateter ke dalam trakea bayi yang mendapat CPAP, sehingga tidak perlu dilakukan intubasi.

**Kata kunci:** CPAP, *hyalin membran disease*, *respiratory distress syndrome*, surfaktan.

**ABSTRACT**

Deficiency of surfactant in premature infants with *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) or *Hyalin Membrane Disease* (HMD) may cause collapse alveoli and respiratory failure. Since 1980, exogenous surfactants have been shown to reduce death and risk due to mechanical ventilation. *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) gives similar results to the prophylactic surfactant profiles. *American Association of Pediatrics* recommends CPAP immediately after birth or selective surfactants as an alternative. The technique for frequently used surfactants is INSURE followed extubation and CPAP. The technique being developed is MIST by inserting a catheter into a baby trachea that gets CPAP so there is no need for intubation. **Silvia Suminto. The Role of Exogenous Surfactants on the Treatment of Premature Infant Respiratory Distress Syndrome**

**Keywords:** CPAP, *hyalin membran disease*, *respiratory distress syndrome*, surfactant.

**PENDAHULUAN**

Sindrom distres pernapasan/*respiratory distress syndrome* (RDS) merupakan suatu gangguan respiratori pada neonatus terutama akibat kurangnya surfaktan yang berfungsi menurunkan tekanan permukaan alveoli dan mempertahankan alveoli agar tidak kolaps.<sup>1</sup> RDS merupakan penyebab distres pernapasan tersering pada bayi prematur (50,8%), diikuti *transient tachypnea of the newborn* (4,3%), dan pneumonia/sepsis (1,9%).<sup>2,3</sup> Peningkatan insidens proporsional terhadap derajat prematuritas.<sup>4</sup>

Neonatus dengan RDS memerlukan terapi oksigen yang awalnya dilakukan dengan ventilasi mekanik. Namun, pemasangan ventilator mekanik dapat meningkatkan risiko pneumotoraks, paten duktus arteriosus,

perdarahan intraventrikel, dan displasia bronkopulmonar akibat distensi berlebih struktur paru. Oleh karena itu, berbagai teknik alternatif lain mulai dikembangkan.<sup>5-7</sup>

Terapi pengganti surfaktan telah ditegakkan sebagai terapi yang efektif dan aman untuk imaturitas yang terkait dengan defisiensi surfaktan pada awal tahun 1990. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian surfaktan pada bayi dengan sindrom distres pernapasan mengurangi mortalitas dan insidens kebocoran paru (pneumotoraks dan emfisema interstitial paru), serta menurunkan risiko penyakit paru kronik atau kematian.<sup>8,9</sup>

**DEFINISI**

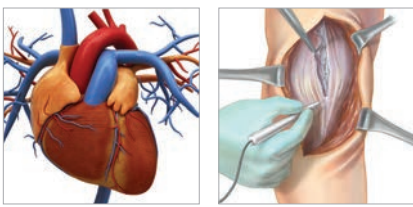
*Respiratory distress syndrome* (RDS) atau *hyalin membran disease* (HMD) merupakan suatu

gangguan respiratori yang disebabkan oleh defisiensi surfaktan, sehingga alveoli berada pada keadaan kolaps.

Kriteria diagnosis sindrom distres pernapasan sebagai berikut:

1. Tekanan parsial oksigen ( $\text{PaO}_2$ ) kurang dari 50 mmHg dan sianosis sentral pada keadaan udara ruangan. Dalam hal ini, bayi membutuhkan suplementasi oksigen untuk menjaga agar  $\text{PaO}_2$  berada pada tekanan lebih dari 50 mmHg, atau untuk menjaga agar saturasi oksigen 85% atau lebih.
2. Gambaran radiografi toraks dalam 24 jam usia bayi berupa pola retikulogranular pada lapangan paru dengan atau tanpa adanya *air bronchogram*.<sup>1,10</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [silviasuminto@hotmail.com](mailto:silviasuminto@hotmail.com)



*Respiratory distress syndrome* dapat diklasifikasikan menurut gambaran radiologis:

- Derajat 1: Gambaran opasitas retikulogranuler
- Derajat 2: Seperti gambaran derajat 1 dengan *air bronchogram* (bronkus besar tidak kolaps)
- Derajat 3: Seperti gambaran derajat 2 dengan batas jantung dan diafragma tidak jelas
- Derajat 4: *White lung*: opasitas paru homogen<sup>11</sup>

**EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO**

Insidens penyakit ini berbanding terbalik dengan usia gestasi neonatus, angka kejadian RDS pada neonatus dengan usia gestasi 24-25 minggu berkisar 92%, pada usia gestasi 26-27 minggu turun menjadi 88%, sedangkan usia gestasi 28-29 minggu angka kejadian RDS berkisar 76% dan menjadi 57% pada usia gestasi 30-31 minggu.<sup>12</sup> Menurut observasi empiris dan penelitian epidemiologi, risiko RDS dihubungkan dengan perbedaan ras dan disposisi genetik. Beberapa mutasi gen termasuk gen yang mengkode protein surfaktan dan protein transporter surfaktan (*adenosine triphosphatebinding cassette transporter A3 (ABCA3)*) diidentifikasi pada kelainan RDS.<sup>13</sup> Faktor risiko RDS lainnya adalah asfiksia perinatal, kecil masa kehamilan, infeksi maternal-fetal, PROM (*Premature Rupture of Membranes*), jenis kelamin pria, ras kulit putih, intoleransi glukosa gestasional atau diabetes, dan berat badan lahir rendah.<sup>14</sup>

**PATOFISIOLOGI**

Patofisiologi RDS ditandai dengan perubahan mekanisme paru (menurunnya komplans, penurunan kapasitas residu fungsional dengan instabilitas alveolar yang cenderung kolaps, atelektasis, asidosis, dan hipoksia). Usaha napas diperberat dengan menurunnya aliran volume atau hipoekspansi paru dan peningkatan *dead space*.<sup>15</sup>

Pada RDS, komponen surfaktan normal namun tidak dapat membentuk mielin tubular. Hal ini dapat disebabkan oleh defisiensi lipid dan protein surfaktan yang penting untuk membentuk monolayer fungsional.<sup>17</sup>

Surfaktan dihasilkan oleh pneumosit tipe 2 yang terdiri dari 90% lipid dan 10% protein pada usia gestasi 24-28 minggu.<sup>16</sup> Protein surfaktan terdiri dari empat jenis, yaitu SP-A, SP-B, SP-C,

SP-D, sedangkan kandungan lipid utama pada surfaktan adalah *phosphatidylcholine* dan *phosphatidylglycerol*. Fosfolipid membentuk lapisan yang penting untuk mempertahankan tegangan permukaan alveoli saat terjadi kompresi. Fungsi surfaktan adalah untuk mengurangi tegangan permukaan cairan yang melapisi alveolar dan mempertahankan integritas struktural alveoli.<sup>16-18</sup>

Penurunan surfaktan menyebabkan peningkatan usaha napas untuk ekspansi paru pada setiap napas dan meningkatkan kemungkinan kolaps alveolar pada akhir ekspirasi.<sup>16</sup> Pasien RDS akan mengalami atelektasis generalisata, ketidaksesuaian antara ventilasi-perfusi, yang berakhir menjadi hipoksemia dan asidosis respiratorik. Saat bernapas, stres pada alveoli dan bronkiolus terminalis terjadi akibat usaha repetitif untuk membuka kembali alveoli yang kolaps dan distensi berlebih pada alveoli yang terbuka. Tekanan ini dapat merusak struktur paru, sehingga terjadi kebocoran debris proteinaseosa ke jalan napas. Debris ini dapat semakin mengganggu fungsi surfaktan, sehingga dapat menyebabkan gagal napas.<sup>3</sup>

**TATALAKSANA RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

Prinsip penatalaksanaan bayi RDS adalah mencegah hipoksemia dan asidosis, manajemen cairan untuk mencegah hipovolemia, syok dan edema, mengurangi kebutuhan metabolik, mencegah perburukan atelektasis dan edema pulmoner, mengurangi *oxidant lung injury*, mengurangi kerusakan paru akibat ventilasi mekanik<sup>19</sup>

Saat ini *continuous positive airway pressure* (CPAP) sebagai upaya primer dalam bantuan respirasi sudah banyak digunakan untuk menghindari intubasi pada ruang bersalin. Pada bayi dengan usia gestasi <29 minggu, pemberian CPAP dini dapat mengurangi kebutuhan ventilator dan menurunkan mortalitas atau insidens BPD (*bronchopulmonary dysplasia*).<sup>20,21</sup> Namun, banyak di antara bayi tersebut pada akhirnya memerlukan intubasi dan pemberian surfaktan.<sup>20-22</sup> Dari penemuan-penemuan ini dapat disimpulkan bahwa pemberian CPAP dapat gagal pada bayi dengan defisiensi surfaktan yang signifikan dan prognosis bayi prematur yang mendapat CPAP dapat meningkat bila bayi yang menunjukkan tanda

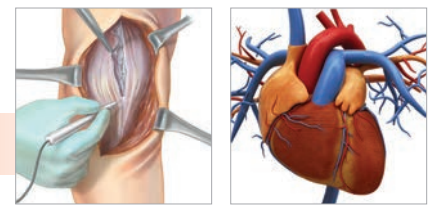
defisiensi surfaktan mendapatkan surfaktan eksogen.<sup>23</sup>

**TERAPI SURFAKTAN SEBAGAI TATALAKSANA RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

Sejak tahun 1980, berbagai preparat surfaktan eksogen sintetik ataupun *natural* mulai dikembangkan.<sup>18,24</sup> Surfaktan sintetik tanpa protein kurang efektif dibandingkan surfaktan *natural* dengan SP-B dan SP-C.<sup>25</sup> Saat ini telah dikembangkan surfaktan sintetik yang mengandung analog protein polipeptida atau rekombinan protein C surfaktan manusia, salah satunya adalah *Lucinactant*. *SELECT trial* membandingkan protein sintetik *Lucinactant* dosis 175 mg fosfolipid dengan surfaktan *natural* yaitu *Beractant* (ekstrak paru *bovine* + DPPC, asam palmitat, tripalmitin) dosis 100 mg fosfolipid pada 1295 bayi prematur. Hasilnya *lucinactant* menghasilkan angka mortalitas yang lebih rendah pada hari ke-14 dibandingkan dengan *beractant* (4,7 vs 10,5%). Kematian atau kejadian BPD pada usia 36 minggu serupa pada kedua kelompok. Disimpulkan bahwa *lucinactant* memiliki efikasi klinis serupa dengan preparat surfaktan *natural*.<sup>26</sup>

Banyak penelitian membuktikan terapi surfaktan profilaksis ataupun terapeutik dapat mengurangi risiko pneumotoraks dan kematian neonatal pada bayi dengan risiko RDS.<sup>27,28</sup> Kandrajou, *et al*, membandingkan pemberian surfaktan profilaksis dan selektif, dan menyimpulkan bahwa pemberian surfaktan rutin secara dini pada 2 jam pertama kehidupan mengurangi kebutuhan ventilasi mekanik secara signifikan (16,2 vs 31,6%).<sup>29</sup> Namun, pada penelitian-penelitian ini bayi-bayi tersebut tidak mendapatkan CPAP pada awal terapi dan hanya dibandingkan dengan bayi yang mendapatkan ventilasi mekanik.<sup>30</sup> Sebuah metaanalisis Rojas-Reyes, *et al*, menyimpulkan bahwa penanganan surfaktan profilaksis tidak lebih baik dibandingkan CPAP diikuti pemberian surfaktan selektif dalam mengurangi kebutuhan ventilasi mekanik, pneumotoraks, dan BPD, atau mortalitas di era pemberian kortikosteroid antenatal dan CPAP.<sup>28,31,32</sup> *American Association of Pediatrics* merekomendasikan pemberian CPAP segera setelah lahir dengan pemberian surfaktan selektif sebagai terapi alternatif.<sup>30</sup>

Alternatif pemberian surfaktan yang saat



ini sering digunakan adalah dengan teknik INSURE (*intubation-surfactant-extubation*) dilanjutkan dengan CPAP. Naseh, *et al*, meneliti 242 neonatus yang diberi surfaktan dengan teknik INSURE, 74% berhasil dan kebutuhan ventilasi mekanik dapat dieliminasi. Keberhasilan INSURE ditentukan oleh jenis persalinan, berat badan bayi, usia gestasi, dan jumlah bayi yang lahir.<sup>33</sup>

Teknik lain yang saat ini sedang dikembangkan adalah *minimally invasive surfactant administration* (MIST) dengan cara memasukkan kateter ke dalam trakea bayi yang mendapat CPAP. Kanmaz, *et*

*al*, membandingkan teknik *Take-Care procedure* (memasukkan kateter lunak 3 cm dengan laringoskop Millar 00 ke dalam trakea) dengan teknik INSURE; disimpulkan bahwa dengan teknik tersebut memiliki keunggulan antara lain durasi penggunaan ventilasi mekanik lebih pendek dan kejadian BPD lebih rendah secara signifikan. Hal ini karena ventilasi manual sebelum intubasi dapat menyebabkan cedera paru dan menumpulkan efek surfaktan. Dengan teknik tersebut, bayi dapat mempertahankan pola pernapasan yang sama.<sup>34</sup> Premedikasi sedasi sebelum intubasi juga menyebabkan depresi napas dan mengganggu distribusi surfaktan.

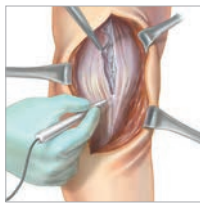
Data eksperimental menyimpulkan bahwa pemberian surfaktan pada orang yang bernapas spontan menghasilkan dispersi yang lebih efektif dan masuknya fosfolipid ke jaringan yang lebih besar.<sup>35</sup>

### SIMPULAN

Dalam penatalaksanaan RDS, diupayakan terapi minimal invasif agar tidak menambah perburukan dan komplikasi pada bayi prematur. Pemberian surfaktan pada bayi RDS yang dikombinasikan dengan CPAP dapat mengurangi mortalitas, kebutuhan ventilasi mekanik, dan insidens pneumothoraks ataupun BPD.

### DAFTAR PUSTAKA

- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology; Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 7<sup>th</sup> ed. United States: Mc Graw Hill Education; 2013.
- Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. Am Fam Physician [Internet]. 2007 [cited 2016 Sept 6]:76(7). Available from: <http://www.aafp.org/afp/2007/1001/p987.html#afp20071001p987-b6>
- Gleason CA, Devaskar SU. Avery's disease of the newborn. 9<sup>th</sup> ed. United States of America: Elsevier; 2012.
- Kamath BD, MacGuire ER, McClure EM, Goldenberg RL, Jobe AH. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: Lessons for low-resource countries. Pediatrics. 2011;127(6):1139-46. doi: 10.1542/peds.2010-3212.
- Nayeri FS, Shirvani TE, Aminnezhad M, Amini E, Dalili D, Bijani FM. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: Therapeutic challenge. Acta Med Iran. 2014;52(8):596-600.
- Badiee Z, Nekooie B, Mohammadzadeh M. Noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) or conventional mechanical ventilation for neonatal CPAP failure. Int J Prev Med. 2014;5(8):1045-53.
- Malek A, Afzali N, Meshkat M, Yazdi NH. Pneumothorax after mechanical ventilation in newborns. Iran J Pediatr. 2011;21(1):45-50.
- Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics 2014;133:156-63
- Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics 2008;121(2):419-32
- Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Vermont Oxford Network DRM study group: Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics 2011;128(5): 1069-76.
- Schaefer-Prokop C. Critical care radiology. New York: Thieme; 2010.
- European Perinatal Health Report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Euro Peristat [Internet]. 2010 [cited 2016 June 29]. Available from [http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010\\_w\\_disclaimer.pdf](http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf)
- Jo HS. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome. Korean J Pediatr. 2014;57(4):157-63
- Liu J, Yang N, Liu Y. High-risk factors of respiratory distress syndrome in term neonates: A retrospective case-control study. Balkan Med J. 2014;31(1):64-8
- Grappone L, Messina F. Hyaline membrane disease or respiratory distress syndrome? A new approach for an old disease. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2014;3(2)
- Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. Breathe 2016;12:30-42.
- Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. Indian Journal of Experimental Biology 2013;51:5-22
- Cheng-Hwa C, Ma S. The role of surfactant in respiratory distress syndrome. The Open Respiratory Medicine Journal 2012;6:44-53
- Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann LJ, Gabilanes AWD, et al. Noninvasive ventilation strategies for early treatment of RDS in preterm infants: An RCT. Pediatrics 2015;135(3):444-51.
- Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LucP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. The New England Journal of Medicine 2008;358:700-8
- Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics 2011;128(5):1068-76
- Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362:1970-9.
- Dargaville PA, Kamlin CO, Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: Evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. BMC Pediatr. 2014;14:213
- Halliday HL. Surfactants: Past, present and future. Journal of Perinatology 2008;28:47-56
- Ramanathan R, Kamholz K, Fujii AM. Is there a difference in surfactant treatment of respiratory distress syndrome in premature neonates? A review. J Pulmon Resp Med 2013;13.
- Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. Pediatrics 2005;115(4):1018-29.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

in preterm infants – 2013 Update. *Neonatology* 2013;103:353-68

28. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2009;123(1):137-42
29. Kandraju H, Murki S, Subramanian S, Gaddam P, Deorari A, Kumar P. Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: A randomized controlled trial. *Neonatology* 2013;103:148-54
30. Committee on Fetus And Newborn. From The American Academy of Pediatrics: Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 2014;133(1):171-4.
31. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud Olivier. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatrics* 2013;13:165
32. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;126(6):1402-9.
33. Naseh A, Yekta BG. INSURE method (INtubation-SURfactant-Extubation) in early and late premature neonates with respiratory distress: Factors affecting the outcome and survival rate. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014;56:232-7
34. Kanmaz HG, Erdev O, Canpolat E, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: Randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;131(2):502-9.
35. Bohlin K, Bouhafs RKL, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *International Pediatric Research Foundation* 2005;57(5):624-30.