

Terapi Surfaktan pada Penyakit Membran Hialin

Sri Utami Fajariyah¹, Herman Bermawi¹, Julniar M. Tasli¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unsri/RSMH Palembang
fsriutami@yahoo.com

Abstrak

Penyakit membran hialin (PMH) atau *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) adalah suatu sindroma yang terjadi pada bayi prematur karena imaturitas struktur paru dan insufisiensi produksi surfaktan. Surfaktan biasanya didapatkan pada paru yang matur, sedangkan pada bayi prematur dimana sel pneumosit tipe II yang menghasilkan surfaktan kurang matur, produksi surfaktan juga berkurang. Defisiensi surfaktan ini akan mengakibatkan alveolus kolap dan daya berkembang paru kurang sehingga bayi akan mengalami sesak nafas. Sindrom ini terjadi beberapa saat setelah lahir (4-6 jam) yang ditandai adanya pemapasan cuping hidung, dispnu atau takipnu, retraksi (suprasternal, interkostal, atau epigastrium), sianosis, suara merintih saat ekspirasi, yang menetap dan menjadi progresif dalam 48-96 jam pertama kehidupan. Uji klinis acak buta ganda yang dilakukan oleh multisenter menunjukkan bahwa penggunaan surfaktan, baik menggunakan surfaktan sintetis maupun surfaktan alami efektif sebagai profilaksis maupun sebagai terapi pada penyakit membran hialin. Terapi surfaktan juga dinyatakan dapat menurunkan morbiditas PMH tanpa meningkatkan resiko kecacatan.

Abstract

Hyaline membrane disease (PMH) or *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) is a syndrome that occurs in premature infants because of the immaturity of the lung structure and insufficiency of surfactant production. Surfactants are usually found in the mature lung, whereas in premature infants in which the cells that produce type II pneumocytes less mature surfactant, surfactant production is also reduced. This surfactant deficiency will lead to alveolar collapse and lung develops less power so that the baby will experience shortness of breath. This syndrome occurs some time after birth (4-6 hours) that marked the nostril breathing, dyspnoea or tachypnoea, retractions (suprasternal, intercostal, or epigastric), cyanosis, expiratory grunting, which settle and be progressive in 48-96 The first hour of life. Multicentre randomized double-blind trials showed that the use of surfactants, using either synthetic surfactants and natural surfactant is effective as prophylaxis or as therapy in hyaline membrane disease. Surfactant therapy also can reduce morbidity PMH declared without increasing the risk of disability.

Keywords: HMD, surfactans, premature infants

1. Pendahuluan

Penyakit membran hialin (PMH) atau *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) adalah suatu sindroma yang terjadi pada bayi prematur karena imaturitas struktur paru dan insufisiensi produksi surfaktan. Surfaktan biasanya didapatkan pada paru yang matur, sedangkan pada bayi prematur produksi surfaktan berkurang. Hal ini disebabkan karena pada bayi prematur, sel pneumosit tipe II yang

menghasilkan surfaktan kurang matur. Defisiensi surfaktan ini akan mengakibatkan alveolus kolap dan daya berkembang paru kurang sehingga bayi akan mengalami sesak nafas. Sindrom ini terjadi beberapa saat setelah lahir (4-6 jam) yang ditandai adanya pemapasan cuping hidung, dispnu atau takipnu, retraksi (suprasternal, interkostal, atau epigastrium), sianosis, suara merintih saat ekspirasi, yang menetap dan menjadi progresif dalam 48-96 jam pertama kehidupan¹⁻²

Penyakit membran hialin (PMH) biasanya terjadi pada bayi premature dan insidennya secara proporsional berlawanan dengan usia gestasi dan berat lahir. 60-80% terjadi pada bayi dengan gestasi kurang dari 28 minggu, 15-30% terjadi pada gestasi antara 32-36 minggu, dan 5% pada gestasi 37 minggu keatas.¹

Uji klinis acak buta ganda yang dilakukan secara mullisenter menunjukkan bahwa penggunaan surfaktan, baik menggunakan surfaktan sintesis maupun surfaktan alami efektif sebagai profilaksis maupun sebagai terapi pada penyakit membran hialin. Terapi surfaktan juga dinyatakan dapat menurunkan morbiditas PMH tanpa meningkatkan resiko kecacatan.³⁻⁴

Surfaktan dapat dijadikan sebagai profilaksis dan sebagai terapi. Pemberian surfaktan sebagai profilaksis dimaksudkan sebagai pemberian surfaktan pada bayi yang memiliki resiko tinggi untuk berkembang mengalami penyakit membran hialin. Sedangkan surfaktan sebagai terapi diartikan sebagai pemberian surfaktan pada bayi premature yang telah terdiagnosa mengalami PMH, dimana surfaktan paling sering diberikan dalam 12 jam pertama kelahiran.⁴

2. Pembahasan

Definisi

Penyakit membran hialin (PMH) atau *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) adalah suatu sindroma yang terjadi pada bayi prematur karena imaturitas struktur paru dan insufisiensi produksi surfaktan. Pada bayi prematur, defisiensi surfaktan, baik produksi maupun sekresi surfaktan, akan menurunkan simpanan surfaktan intraseluler dan ekstraseluler, yang selanjutnya mengakibatkan insufisiensi surfaktan alveolar dan atelektasis. Sindrom ini terjadi pada bayi prematur segera atau beberapa saat setelah lahir (4-6 jam) yang ditandai adanya pemapasan cuping hidung, dispneu atau takipneu, retraksi (suprasternal, interkostal, atau epigastrium), sianosis, suara merintih saat ekspirasi, yang menetap dan menjadi progresif dalam 48-96 jam pertama kehidupan.¹⁻²

Epidemiologi

Penyakit membran hialin (PMH) biasanya terjadi pada bayi prematur dan insidennya secara proporsional berlawanan dengan usia gestasi dan berat lahir. Enam puluh sampai delapan puluh persen terjadi pada bayi dengan gestasi kurang dari 28 minggu, 15-30% terjadi pada gestasi antara 32-36 minggu, dan 5% pada gestasi 37 minggu keatas.²

Fanaroff, dkk melaporkan bahwa 42% bayi antara 501-1500 gr mengalami PMH, dimana 71% dialami bayi dengan berat badan antara 501-750 gr, 54% antara 751-1000 gr, 36% antara 1001-1250 gr, dan 22% antara 1251-1500 gr.¹

Patofisiologi

Penyakit membran hialin merupakan suatu keadaan dimana paru secara anatomis maupun fisiologis imatur. Secara anatomis, paru tidak mampu melakukan ventilasi secara adekuat karena alveolus tidak berkembang dengan baik sehingga permukaan area untuk terjadinya pertukaran gas kurang. Pada penyakit membrane hialin juga terdapat ketidaksempurnaan kapiler paru, serta banyak terdapat mesenkim interstitial sehingga memperjauh jarak antara alveolus dan membrane sel endothelial.^{2,5}

Defisiensi surfaktan pada penyakit membran hialin terjadi karena kurangnya sel-sel pneumosit tipe II yang matur, yang menghasilkan surfaktan. Secara fisiologi, jumlah surfaktan yang kurang akan menyebabkan alveoli kolaps setiap akhir ekspirasi, sehingga untuk pemapasan berikutnya dibutuhkan tekanan negatif intratoraks yang lebih besar dan usaha inspirasi yang lebih kuat. Kolaps paru ini akan menyebabkan terganggunya ventilasi sehingga terjadi hipoksia alveolar, retensi CO₂ dan asidosis. Hipoksia alveolar akan menimbulkan: (1) oksigenasi jaringan menurun, dan asidosis. Hipoksia alveolar akan menimbulkan: (1) oksigenasi jaringan menurun, sehingga akan terjadi metabolisme anaerob dengan penimbunan asam laktat dan asam organik lainnya yang menyebabkan terjadinya asidosis metabolik pada bayi, (2) kerusakan endotel kapiler dan epitel duktus alveolaris akan menyebabkan terjadinya transudasi ke dalam

alveoli dan terbentuknya fibrin. Selanjutnya fibrin bersama-sama dengan jaringan epitel yang nekrotik membentuk suatu lapisan yang disebut membran hialin. Asidosis dan atelektasis juga menyebabkan terganggunya sirkulasi darah dari dan ke jantung. Demikian pula aliran darah paru akan menurun dan hal ini akan mengakibatkan berkurangnya pembentukan substansi surfaktan^{2,5-6}

Sejarah Surfaktan

Penelitian yang dilakukan oleh Pattle dan Clement pada tahun 1950-1960 menemukan bahwa tegangan permukaan yang melapisi paru rendah, rendahnya tegangan permukaan tersebut dikarenakan terdapatnya suatu lapisan pada alveoli yang memungkinkan alveoli tidak mengembang berlebihan saat inspirasi dan dapat kembali ke ukuran normal saat ekspirasi. Lapisan tersebut yang kemudian disebut sebagai surfaktan paru.⁷⁻⁸

Pada tahun 1950, Avery melakukan penelitian yang bertujuan untuk membuktikan penemuan Clement namun pembuktiannya dilakukan secara terbalik. Dia ingin mengetahui apa yang terjadi jika pada paru tidak terdapat surfaktan. Sedangkan Dr. Clement membandingkan tegangan permukaan paru yang normal dan paru yang mengalami PMH, dan didapatkan kesimpulan bahwa pada PMH terdapat defisiensi surfaktan.⁷

Sintesis dan Metabolisme

Biosintesis surfaktan dimulai kira-kira pada minggu ke 16-24 kehamilan. Pembentukan dan proses memepertahankan lapisan permukaan dilakukan melalui sistem metabolik yang kompleks, meliputi sintesis, penyimpanan intraseluler, sekresi, pembentukan lapisan permukaan, dan pembentukan sisa partikel untuk kemudian di ambil dan di pecah atau di daur ulang. Sel yang melakukan sintesa ini adalah sel tipe II alveolus. Sintesa surfaktan terjadi didalam retikulum endoplasmik dari sel pneumosit tipe II dengan substrat dasar glukose fosfat dan asam lemak. Sintesa ini melibatkan

berbagai enzim untuk membentuk fosfatidilkolin jenuh sebagai fofolipid utama.⁹

Substrat untuk sintesa surfaktan, seperti glukosa dan asam lemak diambil dari darah dan masuk melalui endotel kapiler dengan proses difusi, setelah melalui kompleks golgi, sintesis DPPC dilanjutkan di retikulum endoplasmik didalam sel alveolus tipe II. DPPC dan protein hidrofobik seperti SP-B dan SP-C dibungkus dalam badan lamelar, yang merupakan granula penyimpanan dan granula sekresi, yang terdapat dalam sel tipe II. Badan lamelar ini merupakan simpanan surfaktan intraseluler.¹⁰

Fungsi Fisiologis Surfaktan Paru

Surfaktan merupakan zat aktif pada permukaan udara-air di alveoli yang memberikan penurunan tegangan permukaan paru. Tegangan permukaan yang tinggi timbul akibat adanya ketidakseimbangan distribusi gaya molekul pada molekul air di permukaan udara-cairan. Tegangan permukaan yang rendah yang dihasilkan oleh surfaktan membantu mencegah alveolus kollaps dan menjaga cairan interstisial agar tidak menggenangi alveolus.

Surfaktan juga mencegah bronchioli tergenangi oleh cairan, yang mengakibatkan obstruksi luminal. Kepentingan fisiologis surfaktan dapat dijelaskan dengan membandingkan hubungan tekanan-volume selama inflasi dan deflasi pada paru dengan system surfaktan yang normal dengan paru yang mengalami gangguan atau defisiensi system surfaktan. Kurva tekanan-volume tersebut didapat dari pencatatan volume selama inflasi paru yang tekanannya ditingkatkan secara bertahap sebesar 2 cmH₂O. kemudian dilakukan pula pencatatan selama deflasi dengan cara yang sama¹¹

Dari kurva tekanan-volume, dapat disimpulkan bahwa setiap tekanan >4 cmH₂O, paru normal menyimpan volume udara yang lebih tinggi dibandingkan dengan paru yang tidak normal. Pada tekanan yang tertinggi, paru normal berisi volume udara tiga kali lebih banyak jika dibandingkan dengan paru yang tidak normal. Hubungan antara volume dan tekanan dalam paru tersebut dinamakan *compliance* paru¹¹.

Dengan menurunnya *compliance* paru, hanya sedikit oksigen yang dapat masuk ke dalam paru untuk pertukaran gas, hal tersebut menyebabkan rendahnya angka tekanan parsial oksigen dalam darah arteri (P_{aO_2}). Oleh karena itu, peran fisiologis surfaktan dinyatakan untuk mempertahankan *compliance* paru, yang memungkinkan pertukaran gas secara adekuat.¹¹

Alasan mengapa surfaktan dibutuhkan untuk mempertahankan *compliance* paru adalah berhubungan dengan fenomena tegangan permukaan yang timbul pada permukaan antara (*interface*) udara-cairan dalam alveoli. Tegangan permukaan timbul akibat adanya distribusi gaya tarik dan gaya tolak pada molekul-molekul cairan yang tidak merata pada daerah *interface* dibandingkan dengan distribusi gaya yang merata pada daerah *bulk phase*. Hal ini akan membuat kecenderungan cairan di *bulk phase* untuk menyusutkan area permukaan *interface*. Tegangan permukaan yang tinggi dapat mengakibatkan kolaps spontan alveoli atau karena alveolus yang kolaps memiliki *interface* udara-air yang paling kecil.

Hubungan antara tegangan permukaan dan tekanan pada gelembung didiskripsikan secara spesifik oleh Young dan Laplace yang menyatakan bahwa tekanan pada gelembung sama dengan dua kali tegangan permukaan dibagi radius. Surfaktan paru menurunkan tegangan permukaan pada *interface* udara-air selama ekspirasi.^{1-2,9,11-12}

Peranan penting surfaktan yang lain dalam hal mempertahankan fungsi normal paru yaitu sebagai pertahanan paru. Untuk memfasilitasi pertukaran gas, paru-paru mengandung area permukaan yang tipis yang secara konstan terpapar dengan partikel-partikel dan bahan infeksius. Untuk mencegah inflamasi kronis dan untuk membersihkan material yang dihirup, paru-paru memerlukan system pertahanan yaitu surfaktan. Komponen penting dari surfaktan yang berperan penting untuk fungsi system pertahanan ini adalah protein surfaktan-A dan protein surfaktan-D. Beberapa penelitian telah membuktikan peran protein-protein tersebut dalam menstimulasi fagositosis makrofag alveolar, merubah sel-sel imun dan sel-sel

yang berperan dalam proses peradangan, mempengaruhi produksi oksigen reaktif dan meregulasi sitokin yang dilepaskan dari berbagai sel-sel inflamasi.^{1,11-12}

Jenis Surfaktan

1. Surfaktan Alami

Surfaktan alami bisa didapat dari paru sapi ataupun dari babi yang purifikasinya meliputi proses ekstraksi menggunakan pelarut organik sehingga protein yang hidrofilik seperti surfaktan protein-A (SP-A) dan surfaktan protein D (SP-D) akan terbuang, jadi yang tertinggal hanya material yang mengandung lipid dan sejumlah kecil protein hidrofobik yaitu SP-B dan SP-C.

Ekstrak surfaktan alami mengandung protein spesifik yang membantu penyerapan surfaktan dan tahan terhadap inaktivasi surfaktan. Surfaktan alami mempunyai onset kerja yang cepat. Jika dibandingkan dengan surfaktan sintesis, respon fisiologis setelah diberikan surfaktan alami lebih cepat timbul yang di manifestasikan dengan kemampuan untuk menurunkan FiO_2 dan menurunkan tekanan ventilator, namun kekurangan surfaktan alami harus disimpan dalam kondisi beku.

2. Surfaktan Sintetis

Setelah para peneliti mengerti apa itu surfaktan, mereka mencoba untuk meneliti apa komposisi surfaktan, di produksi oleh apa, bagaimana regulasi serta bagaimana surfaktan dapat di replikasi dan di sintesa.

Surfaktan sintetis pertamakali diproduksi tahun 1980. Surfaktan ini hanya mengandung dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), sebagai zat permukaan aktif yang utama, Akhir-akhir ini surfaktan sintetis mengandung campuran berbagai fosfolipid permukaan aktif dan zat *spreading*. Kelebihan sintesis dibandingkan dengan yang alami yaitu penyimpanannya lebih praktis, tidak perlu di bekukan, hanya disimpan pada suhu dibawah 30°C dalam tempat yang kering.

Tabel 1. Surfactan Alami Tersedia Secara Komersil (derivatif hewan)¹²

	Nama Generik	Preparat	Kandungan protein dan Phospholipid Utama *
Surfacten	Surfactant-TA	Ekstrak paru sapi dengan ditambah DPPC, tripalmitoylglycerol, dan asam palmitic	DPPC, PG, SP-B, SP-C
Survanta	Beractant	Ekstrak paru sapi dengan ditambah DPPC, tripalmitoylglycerol, dan asam	DPPC, PG, SP-B, SP-C
Curosurf	Poractant	Ekstrak paru sapi dengan perlakuan ekstraksi chloroform- metanol dimurnikan dengan cairan gel chromatography	DPPC, SP-B, SP-C
Infasurf	Calf Lung Surfactant Extract	Ekstrak paruanak sapi dengan perlakuan ekstraksi chloroform-methanol	DPPC, SP-B, SP-C
BLES	Bovine Lipid Extract Surfactant	Ekstrak paru sapi dengan perlakuan ekstraksi chloroformmethanol	DPPC, SP-B, SP-C
Alveofact	SF-RI 1	Ekstrak paru sapi dengan perlakuan ekstraksi chloroformmethanol	DPPC, SP-B, SP-C

* Semua surfactant alami mengandung lebih sedikit proporsi phospholipid lain, lemak netral, dan asam lemak. Proses pemurnian menggunakan asam organik untuk melepaskan protein hydrophilic. Tidak satu pun surfactant alami mengandung protein surfactant lainnya (SP-A) atau (SP-D) from Wiswell TE: perluasan dalam penggunaan terapi surfactant. Clinical Perinat 28:695,2001

DPPC, Dipalmitoyphosphatidylcholine, PG, phosphatidylglucero, (SP-B mimic), SP-B, Surfactant protein B, SP-C, surfactant protein C.

Tabel 2. Surfactan Sintetik¹²

Nama Dagang	Nama Generik	Preparat	Kandungan protein dan Phospholipid Utama
Exosurf	Colfosceril plamitate, hexadecanol, tyloxapol	DPPC dengan 9% hexadecanol dan 6% tyloxapol	DPPC, tanpa protein
Pneumactant*	Artificial lung expanding compound (ALEC)	DPPC dan PG dengan rasio 7 : 3	DPPC dan PG, tanpa protein
Surfaxin	Lucinactant	Sintesis peptide kimia kombinasi dengan phospholipids dan asam palmitic	Sinapultide, DPPC, POPG dan asam palmitic
Venicute	rSP-C surfactant	Rekombinan SP-C kombinasi dengan phospholipids dan asam palmitic	rSP-C, DPPC, POPG dan asam palmitic

* Pneumactant ditarik dari pasaran oleh produsen tahun 2000 from Wiswell TE: perluasan dalam penggunaan terapi surfactant. Clinical Perinat 28:695,2001. DPPC, Dipalmitoyphosphatidylcholine, PG, phosphatidylglucero, POPG, palmytoil-oleoyl phosphatidylglycerol, rSP-C, recombinant surfactant protein C; sinapultide, KL₄ peptide (SP-B mimic); SP-C, surfactant protein C.

Terapi Surfaktan Pada Pmh

Sejak tahun 1980 banyak dilakukan penelitian yang membandingkan efek terapi surfaktan dengan placebo atau tanpa terapi. Beberapa dari penelitian ini mempelajari efek surfaktan profilaksis pada bayi yang memiliki Penelitian lain mempelajari efek terapi surfaktan terhadap perbaikan klinis dan radiologis pada bayi yang mengalami penyakit membran hialin. Beberapa penelitian tersebut menggunakan surfaktan alami sedangkan sebagian yang lain menggunakan surfaktan sintesis. Review sistematis dari berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa dibandingkan dengan placebo atau tanpa terapi, ternyata pemberian surfaktan sebagai terapi ataupun pemberian surfaktan sebagai profilaksis (baik menggunakan surfaktan sintesis maupun surfaktan alami) dapat menurunkan kebutuhan oksigen dan kebutuhan ventilasi mekanis, menurunkan insiden penyakit membran hialin serta menurunkan resiko terjadinya pneumothorax dan menurunkan angka kematian.^{2,4,12}

Hasil dari studi meta analisis dengan penelitian acak berpembanding (Soll,2003) menunjukkan bahwa terapi surfaktan menurunkan angka kematian sebesar 40% dan dapat menurunkan insiden pneumothorax pada penyakit membran hialin sebesar 30-70%.

Semua golongan surfaktan secara *in vitro* menurunkan tegangan permukaan, terutama terdapat pada surfaktan kombinasi protein, dapat menurunkan pemakaian kebutuhan oksigen dan ventilator dengan cepat. Pada suatu studi meta analisis yang membandingkan antara penggunaan surfaktan derivat binatang dengan surfaktan sintetik pada 5500 bayi yang terdaftar dalam 16 penelitian random, 11 penelitian memberikan hasil yang signifikan bahwa surfaktan derivat binatang lebih banyak menurunkan angka kematian dan pneumothorax dibandingkan dengan surfaktan sintetik.^{1,4,10}

1. Surfaktan Sebagai Terapi Profilaksis

Surfaktan profilaksis adalah pemberian

surfaktan pada bayi yang memiliki resiko tinggi untuk berkembang mengalami penyakit membran hialin, yaitu bayi prematur dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu. namun demikian, bayi mana yang dinilai mempunyai resiko tinggi untuk mengalami penyakit membran hialin dan selanjutnya dapat diberi surfaktan profilaksis belum jelas.⁴ Para ahli memiliki perbedaan pendapat mengenai indikasi surfaktan profilaksis, namun secara garis besar indikasi pemberian surfaktan sebagai profilaksis yaitu 1) bayi yang lahir dengan masa gestasi kurang dari 32 minggu, 2) bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 1300gr, 3) bayi dengan pemeriksaan laboratoris menunjukkan defisiensi surfaktan.¹³

Secara operasional pemberian surfaktan dilakukan sebelum bayi melakukan usaha nafas, sebelum dilakukan resusitasi awal, atau paling umum yaitu setelah resusitasi awal namun dalam 10 sampai 30 menit setelah kelahiran¹⁴⁻¹⁵

Penelitian pada binatang didapatkan bukti bahwa distribusi surfaktan akan homogen jika surfaktan diberikan pada paru yang berisi cairan dan adanya kepercayaan bahwa pemberian surfaktan pada paru yang belum dilakukan pemasangan ventilator atau yang mendapat ventilator minimal akan mengurangi trauma paru akut. Ventilasi mekanik sebelum pemberian surfaktan dapat menyebabkan kerusakan kapiler alveoli, reabsorpsi cairan proteinaceous ke rongga alveoli, dan pelepasan mediator inflamasi serta lebih lanjut menurunkan respon terhadap pemberian surfaktan.¹² Namun demikian, pada sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa pemberian surfaktan sebagai profilaksis yang diberikan sebelum dilakukan resusitasi awal dan sebelum dilakukan stabilisasi akan menimbulkan komplikasi yang lebih besar dibandingkan setelah dilakukan resusitasi awal.^{4,10,12}

Penelitian meta analisis pada bayi dengan masa gestasi kurang dari 30 minggu, didapatkan bahwa penggunaan surfaktan sebagai profilaksis dapat menurunkan angka

kesakitan, menurunkan resiko pneumothorax, dan menurunkan resiko emfisema interstitial paru.¹² Namun demikian, terapi profilaksis tersebut hanya relevan untuk bayi immature yang memang mempunyai kemungkinan besar berkembang mengalami gangguan paru. Hal tersebut dikarenakan bayi yang lahir dengan masa gestasi kurang dari 30 minggu 30%-40% tidak mengalami penyakit membran hialin, dan penggunaan surfaktan sebagai profilaksis tersebut mungkin akan menyebabkan penatalaksanaan yang berlebihan.^{13,16}

2. Surfaktan Sebagai Terapi Penyelamatan

Surfaktan sebagai terapi penyelamatan diartikan sebagai pemberian surfaktan pada bayi premature yang telah terdiagnosa mengalami PMH, dimana surfaktan paling sering diberikan dalam 12 jam pertama kelahiran. Surfaktan sebagai terapi dibedakan menjadi 2 yaitu terapi dini, dimana surfaktan diberikan dalam 1 sampai 2 jam setelah kelahiran, dan terapi akhir, yaitu surfaktan diberikan setelah 2 jam atau lebih kelahiran.^{14,17}

Pada 4 penelitian acak berpembanding, dimana dibandingkan efektifitas pemberian surfaktan sebagai terapi dini dan surfaktan sebagai terapi akhir, didapatkan kesimpulan bahwa pada bayi yang lahir kurang bulan, yang tidak mendapatkan kortikosteroid antenatal, surfaktan sebaiknya diberikan secepat mungkin¹⁸

Pada beberapa rumah sakit, berlaku pedoman indikasi pemberian surfaktan sebagai terapi penyelamatan antara lain yaitu: 1) bayi prematur atau bayi aterm terbukti secara klinis mengalami penyakit membran hialin 2) bayi prematur atau bayi aterm terbukti secara radiologis mengalami penyakit membran hialin 3) bayi yang mengalami peningkatan kebutuhan oksigen, yang ditandai dengan sianotik, agitasi dan penurunan P_aO_2 , SpO_2 .

Efek Samping dan Komplikasi Terapi Surfaktan

Secara teoritis, penggunaan surfaktan

alami akan menyebabkan resiko terjadinya transmisi mikroorganisme tertentu, misalnya penggunaan surfaktan bovine akan meningkatkan resiko terinfeksi *Bovine Spongiform Encephalitis*, dan infeksi virus lain. Namun hal tersebut di eliminasi dengan proses pembuatan surfaktan alami yang menggunakan pelarut organik, teknik sterilisasi yang cermat, dan screening terhadap hewan yang jaringan parunya akan dijadikan bahan pembuat surfaktan.

Pada awal penelitian klinis terapi surfaktan alami, dipikirkan bahwa akan terjadi respon imunologis terhadap protein surfaktan, namun pada 2 penelitian yang dilakukan di Inggris menunjukkan bahwa tidak didapatkan antibodi spesifik terhadap protein surfaktan pada serum bayi yang diterapi dengan surfaktan alami.

Secara teknis, saat pemberian surfaktan dapat terjadi hipoksia dan bradikardi sementara yang timbul akibat obstruksi jalan nafas ataupun timbul sumbatan mucus pada endotrakeal tube. Juga dapat terjadi refluk surfaktan ke faring dari endotrakeal tube. Pada beberapa literatur dinyatakan bahwa segera setelah pemberian surfaktan dapat terjadi penurunan sementara tekanan darah, penurunan sementara kecepatan aliran darah otak, penurunan sementara konsentrasi oksihemoglobin otak, dan penurunan sementara aktivitas otak.

Secara garis besar, komplikasi pemberian surfaktan berkaitan dengan lambatnya pemberian surfaktan atau akibat peningkatan tekanan jalan nafas saat pemberian.

Pada beberapa penelitian, pernah dilaporkan terjadinya perdarahan paru, walaupun mekanisme pasti terjadinya perdarahan paru belum jelas, namun diperkirakan bahwa peningkatan ventilasi dan penurunan resistensi pembuluh darah paru yang terjadi setelah pemberian surfaktan mengakibatkan shunt dari kiri ke kanan melalui ductus arteriosus, yang selanjutnya menyebabkan edema paru hemorragis.. Mekanisme lam terjadinya perdarahan paru yang dijelaskan secara invitro yaitu akibat

sitotoksitas secara langsung, dimana hal ini dipengaruhi oleh jenis dan dosis surfaktan.

Perdarahan paru dilaporkan terjadi pada lebih dari 6% bayi premature yang diterapi dengan surfaktan, dan memiliki ciri khas yaitu terjadi 72 jam pertama setelah pemberian terapi surfaktan. Secara umum gambaran klinis perdarahan paru yang terjadi setelah pemberian surfaktan yaitu timbulnya perburukan oksigenasi dan ventilasi yang diikuti gangguan kardiovaskuler yang timbul secara akut.

2. Simpulan

Penyakit membrane hialin merupakan suatu sindrom yang terjadi pada bayi prematur akibat defisiensi surfaktan yang ditandai dengan pernafasan cuping hidung, nafas cepat, retraksi, sianosis, suara merintih saat ekspirasi yang timbul segera atau beberapa saat setelah lahir (4-6 jam) dan menetap serta menjadi progresif dalam 48-96 jam pertama kehidupan. Terapi surfaktan, baik yang diberikan sebagai profilaksis maupun sebagai terapi penyelamatan, dapat menurunkan insiden dan keparahan penyakit membrane hialin. Terapi penyelamatan dini (2 jam setelah kelahiran) yang diberikan pada bayi dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu dan tanpa pemberian steroid antenatal, akan menurunkan keparahan penyakit membrane hialin lebih bermakna jika dibandingkan dengan terapi penyelamatan akhir. Efek samping terapi surfaktan berkaitan dengan efek yang timbul akibat obstruksi jalan nafas yaitu hipoksia, bradikardi, dapat juga terjadi refluk surfaktan ke faring, sedangkan komplikasi yang pernah dilaporkan yaitu dapat terjadi perdarahan paru.

Daftar Acuan

- Rodriguez RJ, Martin R J, Fanaroff AA. Respiratory Distress Syndrome and its Management. In: Martin R J, Fanaroff AA, editors. Neonatal-Perinatal Medicine, Disease of the fetus and Infant. 8 th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006. p. 1097-1122.
- Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Respiratory Distress Syndrome. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, editors. Avery's Neonatology. Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p. 560-562 3
- Clements JA, Avery MA. Lung Surfactant and Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157: 59-66
- Fujiwara T, Konishi M, Chida s, Okuyama K, Ogawa Y. Surfactant Replacement Therapy With a Single Postventilatory Dose of a Reconstituted Bovine Surfactant in Preterm Neonates With Respiratory Distress Syndrome. Final Analysis of a Multicenter, Double-blind, Randomized Trial and Comparison With Similar Trials. Pediatrics. 1990, 5. 12-24
- Whitsett JA , Stahlman MA. Impact of Advances in Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology on Pulmonary Disease. Am J Respir Cnt Care. 1998;157: 67-71,.
- Taeusch W, Karen LU, Schrempp DR.. Improving Pulmonary Surfactants. Acta Pharmacol.2002; 11:11-15
- Wrobe SI. Bubbles, Babies and Biology : The Story Of Surfactant Second Breath: A Medical Mystery Solved. Federation of American Societies for Experimental Biology 2004. www.faseb.org/opar
- Avery MA. Surfactant Deficiency in Hyaline Membrane Disease The Story of Discovery. Am J Respir Crit Care. 2000: 161: 1074-1075
- Golde GD, Barbara JS. Respiratory Tract Disorder. In: Klegman RM, Behrman RE, Jenson HB. Nelson TextBook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2007. p.731-740
- Engle WA and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the

- Preterm and term Neonate. *Pediatrics* 2008;12:;419-432
11. Bailey TC, Veldhuizen R. The Physiological Significance of a Dysfunctional Lung surfactant. In: Lenfant C. Lung Surfactant Function and Disorder. Vol 201. Taylor & Francis Group, 2005.p. 263-270.
 12. Suresh GK, Soll RF. Pharmacologic Adjuncts II, Exogenous Surfactants. In: Oldsmith JP, Karotkin EH, editors. Assisted Ventilation of The Neonate. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 329-343
 13. Anonymous (Editorial). Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatric Child Health*. 2005;10: 109-116
 14. Stewart DL, Update on Respiratory Distress Syndrome of the Neonate. *North America Pharmacotherapy*.2004; 2:1-6.
 15. Kumar P, Kiran PS. Changing Trends in Management of Respiratory Distress Syndrome (RDS). *Indian J Pediatr*. 2004; 71(1): 49 - 54.
 16. Freddi AN, Filho JO, Exogenous surfactant therapy in pediatrics. Exogenous surfactant therapy in pediatrics. *Jornal de Pediatria*. 2003;79: 205-207
 17. August F, Jung L, King K, Mueller D, Kattwinkel K, Barry T. et al. 32 Weeks' Gestation Early Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Neonates of 29 Through 32 Prophylactic Administration of Calf Lung Surfactant Extract Is More Effective. *Pediatrics*. 1993; 92: 90-98. diunduh dari: <http://www.pediatrics.org>
 18. Hörbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, et al. Timing of Initial Surfactant Treatment for Infants 23 to 29 Weeks' Gestation Is Routine Practice Evidence Based? *Pediatrics*.2004; 113;1593-1599