

OBRAZLOŽENJE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE POD NAZIVOM

UTICAJ HIPOKSIJE NA KONCENTRACIJE ELEKTROLITA I LIPIDA TERMINSKJE NOVORODJENČADI

UVOD

U uslovima hipoksije i ishemije zbog smanjene produkcije ATP-a javljaju se mnoge strukturne i funkcionalne promene naročito u visoko diferentovanim ćelijama CNS-a, srca i bubrega. Izvesno je da gubitak funkcije ćelijske membrane predstavlja primarni događaj u nastanku ćelijskih oštećenja u uslovima hipoksije, ali definitivna osnova mehanizama zbog kojih nastaje membranska disfunkcija ostaje još uvek nejasna. Potrebno je naglasiti postojanje sledećih potencijalnih mehanizama: poremećaj jonske homeostaze; peroksidacija membranskih lipida, unakrsno povezivanje membranskih proteina i povećana razgradnja fosfolipida (1).

Mnogobrojna eksperimentalna istraživanja podržavaju važnost produkcije slobodnih radikala posle akutne hipoksije. Sve metaboličke promene povezane sa reverzibilnim promenama hipoksije ćelija, ako su kvalitativno ili kvantitativno značajne, mogu prouzrokovati ireverzibilna oštećenja (2).

Hipoksija uzrokuje narušavanje kalcijumovog gradijenta i njegovu intracelularnu akumulaciju. Postoje podaci da je u stanjima hipoksije narušena ravnoteža i drugih jona, kao što su K^+ , Na^+ i Cl^- . Hipoksija sprečava protok kalijuma kroz ćelijsku membranu redukujući njegov neto fluks, a takođe menja funkciju nekoliko tipova K^+ kanala naročito u nervnim ćelijama. Hipoksija uzrokuje povećanje intracelularnog natrijuma (1,3).

Transport Cl^- se odvija preko Cl^- stimulisane ATP-aze. U uslovima hipoksije moguće je povećanje intracelularne vode i pojava edema u organima koji su zavisni od produkcije ATP-a, pri čemu je glavni uzrok nepotpuna aktivnost $Na^+ K^+$ -ATP-aze. Akumulacija natrijuma u ćeliji tokom ishemije je neposredan uzrok intracelularnog nago-milavanja vode (1,4).

Lipidna peroksidacija je oksidaciono oštećenje koje zahvata ćelijske membrane, odnosno lipide membranskih lipoproteina (5).

Prisustvo holesterola u mozgu sisara je faktor rizika za pojedine neurodegenerativne bolesti. Najveći deo holesterola nalazi se u mijelinu. Navedena činjenica ukazuje da je holesterol bitan za sazrevanje moždanih ćelija (6).

Hipoksija i ishemija tokom porođaja su glavni uzrok ćelijskog oštećenja. Istraživanja su pokazala da hipoksija utiče na metabolizam gvožđa povećanjem frakcije nevezane za proteine uz istovremeno povećanje lipidne peroksidacije kod novorođenčadi sa hipoksično ishemijskom encefalopatijom. Najčešće oksidisani lipidi su u lipoproteinima niske gustine (LDL) i LDL je glavni izvor lipida koji se nakuplja tokom ishemije. (5,7).

Hipoksija dovodi do oksidacije lipoproteina, pri čemu postoji međuzavisnost koncentracije lipidnih hidroperoksida u plazmi sa težim stepenom hipoksije, odnosno ispoljavanjem posledica hipoksije (8).

RADNA HIPOTEZA

Na osnovu do sada objavljene literature definisana je sledeća hipoteza:

U uslovima hipoksije dolazi do povećanja koncentracije K^+ , a smanjenja koncentracije Na^+ , Cl^- , Ca^{++} , holesterola i lipoproteina niske gustine (LDL) u plazmi.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Definisani su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Ispitati kakav je uticaj hipoksije na koncentraciju elektrolita: Ca^{++} , K^+ , Cl^- , Na^+ u plazmi novorodjenčadi.
2. Ispitati kakav je uticaj hipoksije na koncentraciju lipoproteina niske gustine (LDL) u plazmi novorodjenčadi.
3. Ispitati kakav je uticaj hipoksije na koncentraciju ukupnog holesterola u plazmi novorodjenčadi.

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom je obuhvaćeno 50 novorodjenčadi rodjene u terminu tokom 2011-2012 godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog Centra Srbije.

Kriterijum za izbor ispitanika su novorodjenčad zdravih majki, oba pola, rodjena u terminu sa Apgar scorom (AS) manjim od 7 na rodjenju i potrebom za primenom kiseonične terapije na rodjenju. Iz studije su isključena novorodjenčad majki obolelih od : Diabetes mellitus-a, Hipertenzije, Rh D i ABO alloimunizacije.

Kontrolnu grupu čini isti broj zdrave, terminske novorodjenčadi, oba pola, zdravih majki rodjene u istom periodu , sa Apgar scorom (AS) većim od 7 na rodjenju, bez potrebe za primenom kiseonične terapije posle rodjenja, izabrane metodom slučajnog uzorka na Klinici za Ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije.

Kod sve novorodjenčadi određivani su pol, gestacijska zrelost, antropometrijski parametri na rodjenju, gasne analize iz arterijalizovane kapilarne krvi neposredno po rodjenju: pH, pCO_2 , pO_2 , BE, kao i elektroliti seruma (Na^+ , K^+ , C^- , Ca^{++}), i ciljni biohemijski parametri (ukupni holesterol i LDH). Biohemijske analize su uzimane iz

venske krvi (vene cubitalis).

U cilju analize dobijenih rezultata primenjene su sledeće statističke metode:

- * deskriptivni statistički parametri (SV, SD, MIN, MAX, MOD)
- * Studentov t – test, χ^2 test, Fisherov test verovatnoće, Man-Whitni test, Kruscal-Wallis test, Pearson-ov i Spearman-ov korelacijski test.

PROCENA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU

Hipoksija za relativno kratko vreme izaziva ireverzibilno oštećenje ćelija, odnosno ćelijsku smrt uprkos arterijskoj reperfuziji. Između epizode hipoksije i ćelijske smrti odigrava se niz metaboličkih promena. Mnogi terapijski pokušaji kod perinatalne hipoksije su bili bazirani na proučavanju ovih metaboličkih promena (primena hipoksantina, snižavanje temperature tkiva itd.). Koncentracije elektrolita i lipida u hipoksiji novorođenčeta mogu biti od dijagnostičkog značaja kao parametri težine hipoksije, a analiza u odnosu na dosadašnji terapijski pristup mogla bi doprineti izmenjenim ili novim terapijskim modalitetima.

Imajući u vidu ove činjenice, smatram da istraživanje koncentracije elektrolita i lipida u perinatalnoj hipoksiji nosi potencijalnu korist vezanu za nova naučna saznanja koja bi mogla unaprediti praktičan pristup novorođenčetu pre ili posle epizode hipoksije.

LITERATURA

1. Kleman NW, Sun D, Cengiz P. Mechanisms Underlying Neonatal Hypoxia Ischemia. *The Open Drug Discovery Journal*. 2010;2:129-137.
2. Vannucci RC, Towfighi J, Vannucci SJ. Secondary energy failure after cerebral hypoxia-ischemia in the immature rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(10):1090-7.
3. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. *Prog Neurobiol*. 2000;62(3):215-49.
4. Lai MC, Yang SN. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:609813.
5. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):668-76.

6. Saher G, Brügger B, Lappe-Siefke C, Möbius W, Tozawa R, Wehr MC et al.. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat Neurosci.* 2005;8(4):468-75.
7. Yu T, Kui LQ, Ming QZ. Effect of asphyxia on non-protein-bound iron and lipid peroxidation in newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(1):24-7.
8. Ezaki S, Suzuki K, Kurishima C, Miura M, Weilin W, Hoshi R et al. Resuscitation of preterm infants with reduced oxygen results in less oxidative stress than resuscitation with 100% oxygen. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44(1):111-8.