

Perinatal Asfiksili Term Yenidoğanlarda Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

EVALUATION OF LIVER FUNCTIONS IN THE TERM PERINATAL ASPHYXIATED NEWBORNS

Nurşen BELET*, Şükrü KÜÇÜKÖDÜK**, Recep SANCAK***

* Uz.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

** Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** YixkDoc.Dr. Onclokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, SAMSUN

Özet

Çalışmamızda yaşının ilk iki haftasında asfiksili terin yenidoğan/arda karaciğer fonksiyon testleri ve hipoksik-iskemik cusc/alopallniu (HİE) şiddeti ile karaciğer hasarı arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Perinatal asfiksili 24 ve sağlıklı 10 terin bebek alındı. Hayatın ilk iki günü (1. dönem), 3-6. günler arası (2. dönem) ve 7-14. günler arasında (3. dönem) aspartat aminotransferaz (AST), aland amino transferaz (ALT), gamaghtauül transferaz (GGT), lakla! dehidrogenaz (LDH), alkalen fos/alaz, protrombin zamanı (PT), parsive.l tromboplaslin zamanı (PTT), lota/ ve direk! bilirübiu, lotal protein, albiuüü ve glukoz serum örneklerinde çalışıldı. Asfiksili yenidoğanlar HİE bulgularına göre sınıflandırıldı. Hayatın ilk iki günü içinde asfiksili yenidoğanlarda serum AST, ALT ye 1.1)11 düzeyleri sağlıklı bebeklerden anlamlı olarak yüksek bulundu; perinatal asfiksi olgularında yardımcı tanı koyduucu bir araç olabileceğine karar verebilecek istatistiksel farklılık vardı. Hipoksik-iskemik eusefalopalinin şiddeti ile karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma arasında bir ilişki bulunamadı.

Analılar Kelimeler: Asfiksi, Yenidoğan,
Karaciğer fonksiyonları

T Kim Pediatri 1098, 7:129-132

Perinatal asfiksilde kan yön değiştirme refleksi sonucu böbrek, karaciğer, barsak ve iskelet kasından alınarak vital organların perfizyonu için kullanılır. Bu nedenle birçok organın disfonksiyonuyla

Geliş Tarihi: 10.12.1998

Yazışma Adresi: Nurşen BELF.T
Liman malı, Camgüzeli sok
Damla apt. 18/20
55100. SAMSUN

1995 yılında III. Çapa Neouatoloji Günlerinde tebliğ edilmiştir.

IKlin J Pediatr 1998, 7

Summary

Liver function tests in the term asphyxiated newborns during the first two weeks of life and the relation between the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and liver insult were evaluated in this study. Twenty-four asphyxiated and 10 healthy newborns were included into the study. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase, prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), total and direct bilirubin, total protein, albumin, and glucose in serum were calculated during the first two days (1st period), 3-6 days (2nd period), and 7-14 days (3rd period) of life. Asphyxiated newborns were classified according to HIE findings. Serum AST, ALT and LDH levels were found significantly higher in asphyxiated newborns than the healthy ones and, there was a statistical difference that might suggest that this could be a diagnostic factor in the perinatal asphyxia cases. No relation between the severity of HIE and disturbance of liver function tests was present.

Key Words: Asphyxia, Newborn, Liver functions

T Klin J Pediatr 1998, 7:129-132

birlikte multisistem bir reaksiyon gelişir, karaciğer temel fonksiyonlarını yerine getiremeyecek kadar zedelenmiş olabilir (1). Serum transaminaz aktivitesi intrauterin veya perinatal asfiksije bağlı hepatik hücre hasarının varlığını değerlendiren basit ve hızlı bir laboratuvar testtir. Perinatal hipoksi hücresel membran permeabilitesinde reversibl artışa neden olarak sitoplazmik enzimlerin (AST, ALT, LDH) kan dolaşımına salınmasına yol açar, Karaciğerde hücre nekrozu olduğunda ise, kanda hem sitoplazmik hem de mitokondriyal enzimler (AST, GGT) artar (2,3).

129

Literatürde asfiksili yenidoğanlarda transaminazların davranışını değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada asfiksili yenidoğanların ve erken tedavisinde transaminaz düzeylerinin belirlenmesinin önemli olabileceği düşüncesiyle, perinatal asfiksili bebeklerde hepatosellüler zedelenme ve HİE'nin şiddeti ile hepatosellüler hasar arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma perinatal asfiksi tanısı alan ve yaşamın ilk 36 saati içinde hastanemiz Neonatoloji Bilim Dalına başvuran 24 term yenidoğanda yapıldı. Bebeklere ait prenatal, natal ve postnatal bilgiler annelerden, doğum odası kayıtlarından ve gönderilen epikrizlerden elde edildi. Gestasyonel yaş, son adet tarihi veya Dubovvitz skorlamasına göre hesaplandı (4).

Asfiksi tanısı öykü, Apgar skoru ve erken neonatal dönemde konvülsiyon, hipotoni, koma ve hipoksik-iskemik ensefalopatiyi içeren nörolojik bulgular göz önüne alınarak konuldu. Beşinci dakika Apgar skorunun beş ve altında olması asfiksi kriteri olarak kabul edildi. Ensefalopati bulguları Sarnal ve Sarnath evrelerine göre değerlendirildi (5).

Çalışmadaki kontrol grubunu elektif sezaryanla doğan, Apgar değerleri birinci dakikada 8 ve üstü, beşinci dakikada ise 9-10 olan 10 term yenidoğan oluşturdu. Ailelere gerekli bilgiler verilip araştırmaya katılmaları için izin alındı. Fizyolojik hiperbilirubinemi dışında karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek citroblastozis, hidrops fetalis, intrauterin enfeksiyonları olan ve diğer kolestaz nedenleri, sepsis, konjestif kalp yetmezliği, depo hastalığı ve kan değişimi uygulanan bebekler çalışmaya alınmadı.

Çalışma yaşamın ilk iki haftası süresince üç dönemde yapıldı; postnatal 0-2 günler (1. dönem), 3-6. günler (2. dönem) ve 7-14. günler (3. dönem). Her dönemde serum AST, ALT, LDH, GGT, alkalen fosfataz, total ve direkt bilirubin, PT, PTT, glukoz, total protein ve albümini çalışıldı. Kontrol grubundaki bebekler yaşamın ilk haftasında çalışılabilirler. Asfiksili yenidoğanlar taburcu olmaları veya eksitus gibi nedenler dışında mümkün olduğunca ilk iki hafta süresince izlendiler.

Sağlıklı ve asfiksili bebeklerin serum transaminaz enzim düzeylerinin çalışma süresince değişimi ve her bir dönemdeki enzim aktiviteleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca ensefalopati bulgularına göre ayrılan asfiksili bebeklerin karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırıldı.

Serum AST, ALT, LDH, GGT, alkalen fosfataz, total protein, albümin, glukoz, total ve direkt bilirubini Boehringer Mannheim kitleriyle HITACHI 747 aygıtında çalışıldı.

Sağlıklı ve asfiksili bebeklerin grup içi karşılaştırmaları Friedman iki yönlü varyans analiziyle değerlendirildi, $p<0,05$ ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulandı. Hasta ve sağlıklı grup Mann-Whitney-U testi ile, ensefalopati bulgularına göre ayrılan asfiksili yenidoğanlar Kuskal-Vallis varyans analiziyle değerlendirildi.

Bulgular

Asfiksili (grup I) ve sağlıklı (grup II) yenidoğanların gestasyonel yaşı, doğum tartısı ve boyu arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup I bebeklerin Apgar değerleri grup II'den anlamlı olarak düşüktü. Asfiksili ve sağlıklı bebeklere ait demografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Asfiksili bebeklerin çalışma süresince serum AST, ALT, GGT, LDH, alkalen fosfataz, total bilirubin ve albümin değerleri düşüş gösterdi, istatistiksel farklılık albümin ($p<0,05$) ve AST değerlerinde ($p<0,001$) her üç dönem arasında, ALT düzeylerinde 1-3. ve 2-3. dönemler arasında ($p<0,01$), total protein değerlerinde 1-2. ($p<0,01$) ve 1-3. ($p<0,05$) dönemler arasında bulundu. Sağlıklı bebeklerde dönemler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubundaki bebekler karşılaştırıldığında yalnızca hayatın ilk iki günü

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Sağlıklı bebekler (n=10)	Asfiksili bebekler (II-A24)
Gestasyonel yaşı (hafta)	39,87±0,31	39,54±0,23
Doğum ağırlığı (g)	3546,67±116,65	3306,25±78,92
Boy (cm)	51 ±0,51	51,15±0,58

* Değerler $ort\pm SH$ (standart hata) olarak verilmiştir.

Tablo 2. Asfiksili ve sağlıklı bebeklerin karaciğer fonksiyon testleri

	Asfiktik infantlar			Kontrol infantlar	
	0-2 gün	3-6 gün	7-14 gün	0-2 gün	3-6 gün
AST (U/l)	144,24±24,1 *p1<0,001	50,16±4,66 **p2>0,05	31,86±2,75	56,60±5,79	72,33± 13,24
ALT (U/l)	68,74±15,16 p1<0,001	53,53±11,98 p2>0,05	30,29±4,41	13,90±1,18	28,56±9,25
LDH (U/l)	2573,00±447,94 p K 0,001	1340,92±221,59 p2>0,05	1146,00± 127,45	974,63±94,36	563,29±49,60
Alkalen fosfataz(U/l)	304,18±22,39 p1>0,05	260,11± 18,67 p2>0,05	241,50±26,17	377,70±64,81	282,25±25,76
Total protein(g/dl)	5,64±0,18 p1>0,05	5,44±0,11 p2>0,05	5,28±0,17	5,42±0,20	5,08±0,16
Albumin (g/dl)	3,63±0,14 p1>0,05	3,46±0,11 p2>0,05	3,22±0,15	3,72±0,09	3,49:10,08

*p1: Sağlıklı ve asfiksili bebeklerin birinci dönem değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılması.

**p2: Sağlıklı ve asfiksili bebeklerin ikinci dönem değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılması.

Değerler ort.±Sf olarak verilmiştir.

Tablo 3. Asfiksi subgruplarının karaciğer fonksiyon testleri

	AST U/l	ALT U/l	LDH U/l	GGT U/l	Alkalen fosfataz U/l
Grup Ia					
I. dönem	139,91±24,55	63,75±20,60	1659,38±83,22	72,17±20,37	294,82±37,57
II. dönem	42,50±3,71	38,33± 10,22	976,67±77,17	108,70±27,94	255,00±27,82
III. dönem	32,71 ±2,62	23,86±5,51	872,75± 124,34	126,75±38,12	198,71±19,38
(inip II)					
I. dönem	102,33±30,46	54,00± 17,44	1794,50±394,50	80,67±35,14	296,67±42,73
II. dönem	68,67±23,3X	101,33±53,58	2725,50±1013,50	61,00±23,81	296,00±43,00
III. dönem	31,67±12,72	34,67± 13,62	1107,00±470,00	214,67± 168,21	418,50±37,50
Grup Ic					
I. dönem	176,86±62,23	81,75±31,67	3839,57±909,72	126,25±25,67	319,88±33,33
II. dönem	59,25±4,61	63,25±25,96	1595,50±97,50	100,75±30,19	248,50±10,12
III. dönem	30,50±3,01	38,25±6,76	1438,75±125,86	108,00±28,80	230,60±38,70

*Değerler ort.±SH olarak verilmiştir.

inde asfiksili yenidoğanlarda ortalama AST, ALT ve LDH aktivitesi sağlıklı yenidoğanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

Asfiksili yenidoğanlar nörolojik bulgularına göre değerlendirildiğinde 12 hasta evre I (grup Ia), üç hasta evre II (grup Ib), dokuz hasta evre III (grup Ic) HİE bulgularına sahipti. Hayatın ilk iki günü içinde ALT, AST, LDH, GGT ve alkalen fosfataz aktiviteleri evre III HİE'li hastalarda daha yüksek olmasına karşın, HİE nin şiddeti ile karaciğer

fonksiyon testleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda hayatın ilk iki günü içinde asfiksili bebeklerde serum AST, ALT ve LDH düzeylerinin sağlıklı bebeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. HİE nin şiddeti ile hepatosellüler hasar arasında bir ilişki bulunamadı.

Hipoksi hücrenel permcabiledc değişikliğe yol açarak dokuda dejenerasyon, bulanık şişme ve vakuolar sitoplazmik dejenerasyona; ayrıca asfiksiden ölen yenidoğanların yaklaşık %97'sinde Vögel (6) tarafından gösterildiğı gibi hücrenel nekroza neden olur. Serum transaminaz aktivitesi intrauterin veya perinatal asfiksiye bağılı hepatic hücre hasarını gösteren spesifik parametrelerden biridir

Yenidoğanlarda erişkinlere göre yüksek transaminaz aktivitesi immatür ve permcabilesi yüksek hepatic membranlardan sızıntıya bağlanmaktadır. Ayrıca biyosentez artışı, eritrositlerin fizyolojik hemolizi ve doğum esnasında iskelet-kas travması da sorumlu tutulmaktadır (3).

Hayatın ilk saatlerinde pek çok serum enzim kinetikleri hakkında az şeyler bilinmekle birlikte perinatal hipoksi-iskeminin bu enzim aktiviteleri üzerindeki etkisi ile ilgili bilgiler daha da kısıtlıdır (2). Lackmann ve ark (2). yaşamın ilk 144 saati içinde lüll-term asfiksili ve sağlıklı yenidoğanların enzim aktivitelerini prospektif olarak değerlendirerek, asfiksili yenidoğanların postpartum 72. saate kadar anlamlı olarak yükselmiş AST, ALT ve hidroksibütirat dehidrogenaz (HBDH) düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir. AST, LDH ve HBDH aktivitelerinin fetusun veya yenidoğanın oksijenlenmesiyle ilgili olduğunu ve bu enzimlerin yenidoğanda hipoksik-iskemik bir olaya dikkat çekeceğini belirtmişlerdir. Fekete ve ark (7) hipoksiye maruz kalan preterm ve lüll-term bebekleri kontrollerle karşılaştırdıklarında ortalama lipoprotein-X, bilirubin, toplam safra asiti konsantrasyonu ve GGT aktivitesinin artmış olduğunu, fakat istatistiksel farklılığın olmadığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ağır doğum asfiksisiyle sahip bebeklerin %64,5'inde karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğu ve %60 mortalitenin olduğu ve ölen bebeklerin yaşayanlardan daha yüksek serum AST, ALT ve alkalen fosfataz düzeylerine sahip oldukları belirtilmiştir (8). Sanchez-Nava ve ark (9) asfiksili bebeklerde AST, ALT, LDH düzeylerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Zanardo ve ark (2) fiillerin asfiksili yenidoğanlarda hayatın ilk 72 saati içinde AST ve ALT aktivitesinde artış olduğunu ve yaşamın 5-10. günleri arasında normale döndüğünü belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da asfiksili full-term yenidoğanlarda yüksek serum AST, ALT ve LDH

aktivitesi literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Perinatal hipoksi ve serum transaminaz aktivitesi arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Asfiksili bebeklerde hayatın ilk iki günü içinde serum AST, ALT ve LDH aktiviteleri sağlıklı bebeklerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ve hayatın 3-6. günleri arasında normalleşme eğilimindedi.

Literatürde HİE'nin şiddeti ile hepaticsellüler hasar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda serebral zedelenme artışı ile karaciğer hasar artışı arasında bir paralellik olmadığını gördük. Fakat olgu sayısı artırılarak bu ilişki daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilir.

Sonuç olarak hayatın ilk iki günü içinde serum AST, ALT ve LDH düzeylerinin belirlenmesinin, hipoksinin neden olduğu hepatic hasarın değerlendirilmesinde ve perinatal asfiksi olgularında yararlı bir yardımcı tanı yöntemi olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Küçüködiik Ş. Perinatal asfiksi. In: Yenidoğan ve Hastalıkları. Ankara, Feryal Matbaası, 1994: 341-58.
2. Lackmann GM, Tollner U, Mader R. Serilin enzyme activities in full-term asphyxiated and healthy newborns: enzyme kinetics during the first 144 hours of life. *Enzyme & Protein* 1993; 47: 160-72.
3. Zanardo V, Bondio M, Perini G, Temporin GF. Serum glutamic-oxaloacetic transaminase and glutamic-pyruvic transaminase activity in premature and full-term asphyxiated newborns. *Biol Neonate* 1985; 47: 61-9.
4. Dubowitz L, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assesment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1-10.
5. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
6. Vögel M. Leberfunktıe bei neugeborencasphyxie. *Kinderheilk* 1967; 115: 346.
7. Fekete M, Botykai A, Klujber L. Perinatal hypoxia and hepatic cell function in preterm and full term newborn infants. *Acta Paediatr Hung* 1987; 28: 2.3-8.
8. Saili A, Sanaa MS, Gathwala G, Kumari S, Dutta AK. Liver function in severe birth asphyxia. *Indian Pediatr* 1990; 27: 1291-4.
9. Sanchez-Nava J, Gonzales-Carreno S, Hernandez-Martinez JA, Pezzotti Y, Renceria MA. Increase in glutamic-oxaloacetic and glutamic-pyruvic transaminases and lactic dehydrogenase as a diagnostic aid in perinatal asphyxia. *Bol mod Hosp Infant Mex* 1990; 47: 372-5.