

신생아에서 제대 동맥혈 Isoprostane(8-iso-PGF_{2α}) 농도에 관한 연구

단국대학교 의과대학 소아과학교실

이건송 · 지윤희 · 장영표

Umbilical Cord Arterial Concentrations of Isoprostane(8-iso-PGF_{2α}) in Newborn Infants

Kun Song Lee, M.D., Yoon Hee Ji, M.D. and Young Pyo Chang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Purpose : We measured the umbilical cord arterial concentrations of isoprostane(8-iso-PGF_{2α}) and intended to decide whether the umbilical cord arterial concentrations of isoprostane could be used as a useful parameter for lipid peroxidation in newborn infants.

Methods : The isoprostane and malondialdehyde(MDA) concentrations of the umbilical cord were measured by enzyme immunoassay and TBARS(thiobarbituric acid reactive substance) assay in 33 preterm and 28 term infants, respectively. The concentrations of isoprostane and MDA were compared between preterm infants and term infants, and were analysed for association with perinatal risk factors and neonatal complications.

Results : Umbilical cord arterial concentrations of isoprostane were 704.7±635.6 pg/mL and 421.9±306.5 pg/mL in preterm and term infants, respectively. Umbilical cord arterial concentrations of MDA were 44.0±22.9 μM/L and 26.2±10.7 μM/L in preterm and term infants, respectively. Umbilical cord arterial concentrations of isoprostane and MDA in preterm infants were significantly higher than those in term infants(P<0.05). The umbilical cord arterial concentrations of isoprostane were significantly associated with perinatal risk factors such as fetal distress, oligohydramnios, and breech delivery in preterm infants and pregnancy-induced hypertension in term infants(P<0.05).

Conclusion : Umbilical cord arterial concentrations of isoprostane in preterm infants were higher than those in term infants, and those are significantly associated with some perinatal risk factors. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:865-870)

Key Words : Isoprostane, 8-iso-PGF_{2α}, Lipid peroxidation, Newborn, Umbilical cord blood

서 론

산소 자유기에 의한 지질 과산화(lipid peroxidation)는 신생아와 관련된 주요 질환들인 기관지폐 이형성증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈, 저산소성-허혈성 뇌증 등과 같은 질환의 발생에 중요한 역할을 한다¹⁾. 특히, 주산기 저산소성-허혈성 뇌증에 지질 과산화(lipid peroxidation)와 그 대사물질에 의한 조직손상이 관련이 있다고 알려져 있다¹⁻³⁾. 이러한 지질 과산

화는 phospholipase A₂를 활성화시켜 세포막의 지질 성분 중 아라키돈산(arachidonic acid)을 유리시키며, 이 아라키돈산은 cyclooxygenase 효소 계통과 lipoxygenase 효소 계통의 작용에 의해 여러 가지 다양한 대사물질을 형성한다^{1,4)}.

산화손상의 지표로 생체내에서 지질 과산화와 연관된 자유기들(free radical)과 대사산물들을 정량화 하기 위해 여러 가지 방법들이 연구되어왔다. Organic hydroperoxides와 malondialdehyde(MDA)가 지질 과산화의 유용한 지표로 사용되었으나 정확성에 있어 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다¹⁾.

프로스타글란딘(prostaglandin)의 새로운 대사물질인 isoprostane은 1990년 Morrow 등²⁾에 의해 발견되었는데, isoprostane은 세포막 인지질의 아라키돈산의 비효소적 산화(nonenzymatic oxygenation)에 의해 cyclooxygenase와 관계없이 산소 자유기

이 연구는 2003학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

접수 : 2003년 4월 28일, 승인 : 2003년 7월 10일

책임저자 : 장영표, 단국대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 041)550-3937 Fax : 041)553-5785

E-mail : ychang@dku.edu

에 의해 아라키돈산으로부터 직접 유리되므로 인체의 여러 질환에서 산소 자유기에 의한 지질 과산화 정도를 정량적으로 의미있게 반영할 수 있는 좋은 지표로 최근에 관심이 집중되고 있다^{1,5)}.

Isoprostanes 중 8-iso-PGF_{2α}는 사람의 혈장과 소변에서 쉽게 검출될 수 있으며, 8-iso-PGF_{2α} 수치의 증가는 산화적 손상과 연관이 있는 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 동맥경화증 등의 질환을 앓고 있는 사람들에게 보고되고 있고, 신생아에서는 제대 압박, 경부 제대륜(nuchal cord)에 의한 태아 곤란증이 있을 때에도 수치의 증가를 보인다는 보고가 있다^{1-3,6)}. 그러나, 저산소성-허혈성 뇌증과 연관된 isoprostane에 관한 연구는 저산소성-허혈성 뇌증의 주요 기전 중 하나인 산소 자유기에 의한 조직 및 세포 손상의 중요성에도 불구하고 그 연구가 매우 제한적이다⁷⁾. 최근 지질 과산화 및 산소 자유기들에 의한 세포 손상의 생체내 지표로 사용할 수 있는 가능성을 증명하기 위해 많은 연구가 진행되고 있다⁸⁻¹³⁾. 이에 연구자들은 신생아 제대 동맥혈에서 isoprostane과 산화손상의 지표로 잘 알려진 malondialdehyde(MDA) 농도를 측정하여 비교하고, isoprostane 농도와 산화손상과 관련 있는 것으로 알려진 주산기 주요 위험인자 및 주산기-신생아기의 주요 합병증과의 관계를 규명하여 향후 주산기-신생아기 산화손상의 지표로 isoprostane의 유용성에 대해 알아보려 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 6월부터 2001년 3월까지 단국대학교병원 신생아 중환자실 및 신생아실에 입원하였던 제대 연령 34주 미만의 미숙아 33명과 만삭아 28명을 대상으로 하였고, 주요 선천성 기형이 있는 신생아는 연구에서 제외하였다.

2. 검체의 추출 및 분석을 위한 준비과정

미숙아와 만삭아에서 출생 직후 제대 동맥혈을 헤파린(heparin)으로 전 처리된 2.5 mL 플라스틱 주사기로 추출하였고, 미숙아에서만 출생 후 24시간 한번 더 말초 동맥혈을 채취하였다. 채취 후 분 당 1,000 rpm으로 10분 동안 원심분리하여 혈장을 얻어 -70℃에서 냉동보관 하였다. 용혈된 혈액들은 분석에서 제외하였다.

3. Isoprostane(8-iso-PGF_{2α})과 malondialdehyde(MDA) 농도의 측정

Isoprostane(8-iso-PGF_{2α})은 8-isoprostane EIA kit(Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA)를 이용하여 enzyme immunoassay 방법으로 측정하였고, MDA는 TBARS(thiobarbituric acid reactive substance) assay 방법으로 측정하였다. 8-isoprostane은 대상아의 혈청에 8-isoprostane tracer와 acetylcholinesterase의 복합체가 8-isoprostane monoclonal

antibody에 결합하고, 결합하지 않는 free 8-isoprostane을 412 nm에서 흡광도를 측정하여 pg/mL로 나타내었고, malondialdehyde(MDA)의 농도는 reactive substance인 thiobarbituric acid를 혼합하여 95℃에서 1시간 동안 incubation 후 4,000 rpm으로 10분 동안 원심 분리하여 532 nm에서 흡광도를 측정하여 MDA의 농도를 μmol/L로 나타내었다.

4. Isoprostane(8-iso-PGF_{2α}) 농도와 주산기 위험인자 및 신생아기 합병증과의 관계

제대 동맥혈 isoprostane 농도를 측정된 후 지질 과산화에 의한 조직 손상을 유발할 수 있는 주요 주산기 위험인자들과 신생아기 합병증들인 호흡곤란증후군, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 기관지폐 이형성증, 뇌실내 출혈 등과의 연관성을 알아보았다.

5. 통계적 방법

두 군 및 변수들과의 통계학적 유의성 검정은 SPSS version 10.0을 이용하여 student t-test, paired t-test, 및 Spearman's Rank correlation 등을 하였고, 통계적 유의수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

1. 대상아의 임상적 특징

대상아의 평균 제대 연령은 미숙아에서 31.5±2.0주, 만삭아에서 39.0±2.0주였다. 평균 출생 체중은 미숙아에서 1,771±445 gm 이었고, 만삭아에서 3,200±587 gm이었다. 1분과 5분 Apgar 점수는 미숙아에서 각각 5.1±2.2, 7.2±1.6이었고, 만삭아에서는 8.3±4.6, 9.4±1.0이었다. 주산기의 위험요소로 제왕절개술로 분만된 미숙아가 20명(60%), 만삭아가 10명(35%), 조기 양막파수는 미숙아에서 10명(30%), 만삭아에서 2명(7%)이었으며, 양수 과소증은 미숙아에서 7명(21%), 만삭아에서는 2명(7%)이었고, 둔위 분만은 미숙아에서 6명(18%), 만삭아에서는 0명(0%)이었다. 임신성 고혈압은 미숙아에서 4명(12%)이었고, 만삭아에서 5명(17%)이었다. 태아 곤란증은 미숙아에서 4명(12%), 만삭아에서는 0명(0%)이었고, 자궁 내 발육 지연은 미숙아에서 1명(3%), 만삭아는 0명(0%)이었다. 태변 착색은 미숙아에서 0명(0%), 만삭아에서 5명(17%)이었다.

신생아 합병증으로 미숙아에서 호흡곤란증후군(Bomssel stage ≥2)은 10명(30%)이었고, 동맥관 개존은 5명(15%), 폐혈증은 4명(12%), 뇌실 주위 백질연화증은 4명(12%), 미숙아 망막증은 2명(6%), 기관지폐 이형성증은 2명(6%), 괴사성 장염은 1명(3%), 뇌실내 출혈(Papille grade ≥2)은 1명(3%)이었다(Table 1).

2. Isoprostane(8-iso-PGF_{2α})과 malondialdehyde(MDA)의 농도

제대 동맥혈 isoprostane(8-iso-PGF_{2α}) 농도는 미숙아에서 704.7±635.6 pg/mL이었고, 만삭아는 423.9±306.5 pg/mL로 미

Table 1. Clinical Characteristics in Enrolled Infants

Variables	Preterm(N=33)	Term(N=28)
Gestational age(weeks)	31.5±2.0	39.0±2.0
Birth weight(g)	1,771±445	3,200±587
1 min Apgar score	5.1±2.2	8.3±4.6
5 min Apgar score	7.2±4.6	9.4±1.0
C/S	20(60%)	10(35%)
PROM	10(30%)	2(7%)
Oligohydroamnios	7(21%)	2(7%)
Breech delivery	6(18%)	0(0%)
PIH	4(12%)	5(17%)
Fetal distress	4(12%)	0(0%)
IUGR	1(3%)	0(0%)
Meconium staining	0(0%)	5(17%)
RDS>grade 2	10(30%)	
PDA	5(15%)	
Sepsis	4(12%)	
PVL	4(12%)	
ROP	2(6%)	
BPD	2(6%)	
NEC	1(3%)	
IVH>grade 2	1(3%)	

Value are expressed by mean±SD and number(%)

Abbreviations :C/S, cesarean section; PROM, premature rupture of membranes; PIH, pregnancy induced hypertension; IUGR, intrauterine growth retardation; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage

숙아에서 isoprostane의 농도가 통계적으로 의미있게 높았다 ($P<0.05$). 제대 동맥혈 MDA 농도는 미숙아에서 $44.0\pm 22.9 \mu\text{M/L}$, 만삭아에서 $28.2\pm 10.7 \mu\text{M/L}$ 로 미숙아에서 의미있게 높았다(Table 2, Fig. 1, $P<0.05$).

3. 미숙아에서 출생 후 24시간 후의 isoprostane과 MDA 농도의 변화

미숙아에서 isoprostane 농도는 출생 시 제대 동맥혈에서 $704.7\pm 635.6 \text{ pg/mL}$ 이었으나, 출생 후 24시간 후에는 $478.6\pm 580.6 \text{ pg/mL}$ 로 유의하게 감소하였다($P<0.05$). 그러나, MDA 농도는 출생 시 제대 동맥혈에서 $44.0\pm 22.9 \mu\text{M/L}$ 에서 출생 후 24시간 후에는 $50.6\pm 29.0 \mu\text{M/L}$ 로 서로 차이가 없었다(Table 3).

4. 제대 동맥혈 isoprostane 농도와 주산기 위험인자들과 신생아 합병증과의 관계

미숙아의 경우 주산기 위험인자들 중에 둔위 분만, 양수 과소증, 태아 곤란증과의 통계적 연관성이 있었고, 만삭아에서는 임신성 고혈압만이 통계적으로 연관성을 보였다(Table 4, $P<0.05$). 그러나 기관지폐 이형성증, 뇌실내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증, 호흡곤란증후군, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 패혈증, 동맥관 개존증 등의 신생아기 합병증들과의 연관성은 보이지 않았

Table 2. Concentrations of Umbilical Arterial Isoprostane(8-iso-PGF_{2α}) and Malondialdehyde(MDA) in Preterm and Term Infants

	Preterm(N=33)	Term(N=28)
Isoprostane(pg/mL)*	704.7±635.6	423.9±306.5
MDA(μM/L)*	44.0±22.9	28.2±10.7

Value are expressed by mean±SD, * $P<0.05$

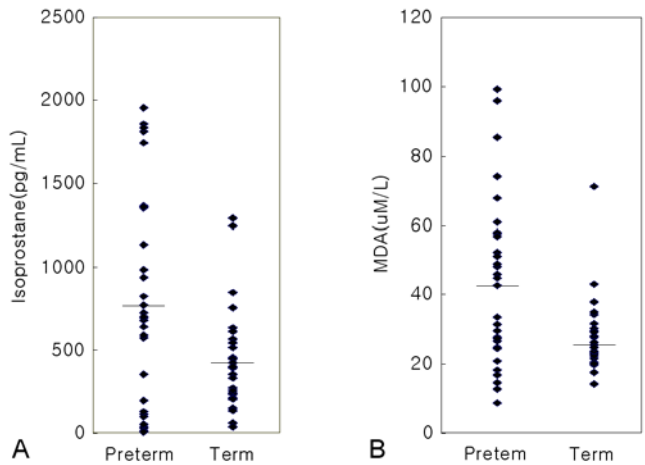


Fig. 1. Distribution of isoprostane(8-iso-PGF_{2α}, A) and malondialdehyde(MDA, B) concentrations. Horizontal lines(—) denote mean values. (A) Distribution of isoprostane concentrations. (B) Distribution of malondialdehyde concentrations.

Table 3. Changes of Concentrations of Arterial Isoprostane (8-iso-PGF_{2α}) and Malondialdehyde(MDA) from Birth to 24 Hours after Birth in Preterm Infants

	At birth	24 hours after birth
8-iso(pg/mL)*	704.7±635.6	478.6±580.6
MDA(μM/L)	44.0±22.9	50.6±29.0

Value are expressed by mean±SD, * $P<0.05$

다. 미숙아 제대 동맥혈의 isoprostane 농도는 제대 동맥혈 MDA 농도와 통계적으로 연관성이 있었으며($P<0.05$), 출생 후 24시간 때의 isoprostane, MDA의 농도와도 연관성이 있음을 알 수 있었다(Table 4, $P<0.05$).

고 찰

자유 라디칼(free radical)은 주로 산소에서 유래하는 것으로 암, 동맥경화증, 퇴행성 뇌질환을 포함한 많은 인체 질환에 관여하며, 정상 노화 과정에도 관여한다¹²⁻¹⁴).

산소 자유기의 생성은 저산소 노출에 의한 에너지 결핍으로 체내에 있는 hypoxanthine이 저산소와 재산소화(reoxygenation)에 의해 발생하는 xanthine oxidase에 의해 요산(uric acid)으로 분해되는 과정에서 발생하며, 그 외에 카테콜라민(catechola-

Table 4. Correlations of Umbilical Cord Arterial Concentrations of 8-iso-PGF_{2α} to Clinical and Laboratory Variables in Preterm and Term Infants

Variables	Preterm		Term	
	R	P-value	R	P-value
Breech delivery	0.678	0.027*	0.423	0.667
Fetal distress	0.425	0.039*	0.333	0.552
Oligohydroamnios	0.333	0.012*	0.214	0.669
PIH	0.237	0.071	0.062	0.000*
IUGR	0.549	0.062	0.266	0.776
C/S delivery	0.699	0.061	0.295	0.774
PROM	0.643	0.754	0.275	0.663
Meconium staining	0.321	0.738	0.334	0.664
RDS>(grade 2)	0.774	0.625		
PDA	0.342	0.519		
Sepsis	0.214	0.884		
PVL	0.353	0.625		
ROP	0.445	0.512		
BPD	0.533	0.664		
NEC	0.433	0.665		
IVH>(grade 2)	0.563	0.784		
24 hr 8-iso-PGF _{2α}	0.678	0.000*		
24 hr MDA	0.546	0.001*		
Umbilical MDA	0.333	0.049*		

Value are expressed by relative ratio, *P<0.05

Abbreviations : C/S, cesarean section; PROM, premature rupture of membranes; PIH, pregnancy induced hypertension; IUGR, intrauterine growth retardation; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage

mine)이나 아라키돈산의 대사 과정에서 생성된다^{7, 15, 16}. 이러한 산소 자유기에 의한 산화손상의 중요한 특징은 지질 과산화에 있다.

산소 자유기에 의한 지질 과산화(lipid peroxidation)는 만성 폐질환, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 뇌실내 출혈과 같은 신생아에게 발생하는 질환에 중요한 역할을 할 것이라고 여겨지고 있다^{3, 17}. 특히, 미숙아의 경우 산화에 대한 방어 기전의 발달이 미약하고 출생 후 기계적 환기, 산소 투여, 감염 등의 산화손상의 기회에 많이 노출되어 산소 자유기에 의한 조직 손상의 위험이 매우 높으나 인체 내에서 산화손상을 평가 할 수 있는 기존의 방법들은 매우 제한적이고 부정확하다. 산화손상을 평가하기 위한 수단으로서 산소 자유기에 의해 유도된 지질 과산화의 산물을 정량 하는 많은 방법들이 개발되어있다. 이러한 방법들에는 conjugated dienes, malondialdehyde(MDA), organic hydroperoxides, short-chain alkanes 등의 측정이 있다. 그런데 이러한 방법은 시험관 내에서 지질 과산화는 비교적 정확히 반영하나, 생체 내에서는 대부분이 부정확하다는 단점이 있다^{18, 19}.

1990년 Morrow 등^{2, 20}에 의해 cyclooxygenase와 관계가 없는 경로로, 자유 라디칼을 촉매로 아라키돈산의 과산화에 의해

프로스타글란딘(prostaglandin)과 유사한 물질이 인체 내에서 형성됨을 발견하였다. 발견 이후 isoprostane이라 명명하였고, 지질 과산화의 지표로 시험관 내에서 뿐만 아니라, 생체내에서도 신뢰성 있는 지표임을 입증하기 위해 많은 연구들이 시행되었다.

Jackson 등²⁰⁻²²은 쥐에 CCl₄를 주입하여 쥐의 간에 심한 산화손상을 시킨 후 간 손상의 지표로 glutamate pyruvate transaminase(GPT)를 측정하고 isoprostane과 MDA 수치를 각각 측정하여 isoprostane은 정상 쥐에 비해 85배, MDA는 3배로 증가된 실험 결과를 보고하였으며, 간세포의 손상 정도와 isoprostane의 생성된 양과 관계가 있음을 밝혔고, isoprostane이 MDA보다 지질 과산화(lipid peroxidation)의 specific marker임을 보고하였다. Pryor와 Godber²³ 및 Pryor²⁴에 의한 연구에 의하면 혈장 같은 체액에서 아라키돈산을 포함하는 지질이 시험관 내에서 자가산화(auto-oxidation)를 통해 일련의 PGF₂ 유사 물질을 형성함을 관찰하였다.

Isoprostane(8-iso-PGF_{2α})은 매우 안정된 분자이고 모든 인체 조직에서는 에스테르화된 형태로 모든 체액(혈장, 요, 담즙, 위액, 활액, 뇌척수액 등)에서는 유리형으로 상당량 검출되고 있으므로 정상 범위를 정의 할 수 있고, 또한 산화손상의 동물 모형에서 급격히 증가하며, 항산화제 투여로 억제될 수 있다. 더욱이 지질 과산화를 유도하는 물질이 없더라도 비타민 E 같은 천연 항산화제를 부족하게 한 동물에서 증가되었다²⁵. 그러나 이러한 연구들에도 불구하고 isoprostane에 관한 연구는 인체를 대상으로 매우 제한적이다.

Isoprostane은 강력한 혈관수축 기능이 있는데, 산소 자유기에 의한 조직 손상이 질병 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 간신증후군(hepatorenal syndrome), 동맥 경화증, 폐동맥 고혈압, 만성 폐질환, 알츠하이머병 등의 질환에서 증가된다^{7, 26-28}. Isoprostane 중 8-iso-PGF_{2α}는 상기 언급한 여러 질환에서 주로 측정되고 있고, 산소 자유기에 의한 세포막 지질 과산화(lipid peroxidation)의 유용한 지표로 사용하고자 하는 시도들이 이루어지고 있다.

신생아 영역에서도 여러 질환의 병태 생리 중 산소 자유기에 의한 조직 손상의 중요성에도 불구하고 아직 isoprostane에 대한 연구는 부족하다. 이들 연구 결과들 중 Berger 등²⁹은 미숙아의 경우 성인에 비해 혈청 isoprostane이 약 3배 정도 증가되어 있으며, 이는 미숙아가 더 많은 산화손상에 노출되어 있거나 또는 산화손상에 대한 방어 기전이 감소되어 있을 가능성이 높음을 제시하였다. Isoprostanes 중 특히 8-iso-PGF_{2α}는 강력한 혈관수축 작용이 있어 제대의 압박이나 양수 과소증, 경부 제대륜(nuchal cord) 등의 주산기 위험인자가 있는 태아에게서 증가되어 태아 곤란증을 더 악화시킬 수 있으며, 다른 연구에서는 경부 제대륜(nuchal cord)이 있고, 태아 곤란증 징후가 있는 신생아에서 지질 과산화의 대사산물인 malondialdehyde, organic hydroperoxides 등이 증가되었다는 보고가 있다¹. 본 연구에서도 주산기-신생아기에 산화손상에 노출될 위험성이 높고, 산화

손상에 대한 방어 기전이 미약한 미숙아들이 만삭아에 비해 제대 동맥혈의 isoprostane과 MDA의 농도가 의미있게 높았고, 미숙아의 경우 위험인자 중 태아 끈관증, 양수 파소증 등과 isoprostane의 제대 동맥혈 농도와 유의한 상관관계가 있음을 볼 수 있었다. 제대 동맥혈에서 측정된 isoprostane의 농도에 비해 생후 24시간 때에 말초 동맥에서 isoprostane의 농도가 의미있는 감소를 나타냈으나, MDA 농도의 변화는 없었다. 이는 저산소성-허혈성 손상에 의한 산화손상의 위험이 출생시에 더 높고, 이를 isoprostane이 잘 반영함을 알 수 있었다.

Isoprostane과 신생아기 합병증과의 관계는 Goil 등³⁰⁾은 만성 폐질환을 가지고 있는 만삭아의 기관 흡입물에서 8-iso-PGF_{2α}가 증가함을 보고하여 신생아 영역의 질환에서도 isoprostane의 중요성이 매우 기대되고 있다. 그러나 본 연구에서는 만성 폐질환, 뇌실 주위 백질 연화증, 뇌실내 출혈, 미숙아 망막증과 같은 신생아 영역의 질환과는 관계가 없었다.

본 연구를 통하여 isoprostane는 산소 자유기를 통한 지질 과산화의 생체내 손상의 지표이며, 특히 제대 동맥혈의 8-iso-PGF_{2α}는 주산기-신생아기 산화손상의 정도를 평가하는데 하나의 지표로 사용될 가능성이 있음을 추측할 수 있었다. 그리고, 향후 isoprostane과 주산기-신생아기에 저산소성-허혈성 손상에 의해 발생할 수 있는 여러 질환과의 관계를 규명하기 위해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 지질 과산화의 주요 지표 중에 하나인 isoprostane(8-iso-PGF_{2α})을 제대 동맥혈에서 측정하여 신생아에 산화손상을 유발 할 수 있는 주산기 위험인자 및 신생아기 주요 질환과의 관계를 규명하여, 제대 동맥혈 isoprostane이 신생아에서 산화손상의 지표로 사용할 수 있는지를 알아보려고 하였다.

방법 : 2000년 6월부터 2001년 3월까지 단국대학교병원 신생아 중환자실 및 신생아실에 입원하였던 미숙아 33명과 만삭아 28명을 대상으로 제대 동맥혈에서 혈청을 분리하여 -70℃에서 냉동 보관 후 isoprostane(8-iso-PGF_{2α})과 malondialdehyde (MDA)를 측정하였다. 측정된 isoprostane과 MDA 농도를 미숙아와 만삭아에서 각각 비교하였고, 주산기-신생아기 위험인자와 주요 합병증과의 상관관계를 알아보았다.

결과 : 평균 출생 체중은 미숙아 1,771±445 gm, 만삭아 3,200±567 gm이었고, 평균 제태 연령은 미숙아 31.5±2.0주, 만삭아 39.0±2.0주였다. 제대 동맥혈 isoprostane 농도는 미숙아 704.7±635.6 pg/mL, 만삭아 423.9±306.5 pg/mL로 미숙아에서 통계적으로 의미있게 높았으며(P<0.05), MDA도 미숙아 44.0±22.9 μM/L, 만삭아 28.2±10.7 μM/L로 미숙아에서 의미있게 높았다(P<0.05). 미숙아의 경우 isoprostane은 출생 후 24시간에 478.6±580.6 pg/mL로 유의하게 감소하였다(P<0.05). 미숙아 제대 동맥혈 isoprostane은 둔위 분만, 양수 파소증, 신생아 가

사와 통계적으로 유의한 상관관계가 있었고(P<0.05), 만삭아 제대 동맥혈 isoprostane은 임신성 고혈압과 유의한 상관관계를 보였다(P<0.05). 그러나 미숙아 제대 동맥혈 isoprostane은 신생아기의 주요 합병증과는 상관관계가 없었다.

결론 : 미숙아에서 제대 동맥혈 isoprostane 농도는 만삭아에 비하여 높고, 일부 주산기-신생아기 위험인자와 연관이 있어서, 주산기-신생아기에 산화손상과 관련된 주요 지표 중에 하나로 사용될 가능성이 있음을 추측하였다.

참 고 문 헌

- 1) Qin Y, Wang CC, Kuhn H, Rathmann J, Pang CP, Rogers MS. Determinants of umbilical cord arterial 8-iso-prostaglandin F_{2α} concentrations. BJOG. 2000;107:973-81.
- 2) Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by non-cyclooxygenase, free radical catalyzed mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9383-7.
- 3) Josephine A, Julie A, Richard WL. Comparison of urinary and plasma malondialdehyde in preterm infants. Clinica Chimica Acta 1997;263:177-85.
- 4) Autor AP, Frank L, Roberts RJ. Developmental characteristics of pulmonary superoxide dismutase: relationship to idiopathic respiratory distress syndrome. Pediatr Res 1976; 10:154-8.
- 5) Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. Prog Lipid Res 1997;36:1-21.
- 6) Frank L, Groseclose EE. Preparation for birth into an O₂-rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. Pediatr Res 1984;18:240-4.
- 7) 이해영, 정미경, 김정아, 장영표, 현광순, 김형진. 허혈성-저산소성 뇌손상을 유발한 신생 흰쥐 뇌조직의 Eicosanoid와 Isoprostane 농도 변화. 대한신생아학회지 2000;7:45-53.
- 8) McElroy MC, Postle AD, Kelly FJ. Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of lung and liver during human development. Biochim Biophys Acta 1992;1117:153-8.
- 9) Frank L, Sosenko IRS. Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. J Pediatr 1987;110:106-10.
- 10) Kjellmer I. Mechanisms of perinatal brain damage. Ann Med 1991;23:675-9.
- 11) Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1997;100:1004-14.
- 12) Delivoria-Papadopoulus M, Misbra OP. Mechanism of cerebral injury in perinatal asphyxia and strategies for preventions. J Pediatr 1998;132(Suppl 2):S30-S4.
- 13) Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H. Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. Brain Pathol 1999;9:93-117.
- 14) Varsila E, Hallman M, Andersson S. Free-radical-induced lipid peroxidation during the early neonatal period. Acta Paediatr 1994;83:692-5.
- 15) Pratico D, MY Lee V, Trojanowski JQ, Rokach J, Fitzgeraldb GA. Increased F₂-isoprostanes in Alzheimer's disease :

- evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *FASEB J* 1998;12:1777-83.
- 16) Matthews WR, McKenna R, Guido DM, Petre TW, Jolly RA, Morrow JD, et al. A comparison of gas chromatography-mass spectrometry assays for in vivo lipid peroxidation. *Proceeding of 41st ASMS Conference Mass Spectrom. Allied Topics* 1993:865-6.
 - 17) Morrow JD, Harris TM, Roberts LJ 2nd. Noncyclooxygenase oxidative formation of series of novel prostaglandins; analytical ramifications for measurement of eicosanoids. *Anal Biochem* 1990;184:1-10.
 - 18) Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:357-8.
 - 19) Emma A, Meagher A, Garret A, Gerald F. Indices of lipid peroxidation in vivo strengths and limitations. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1745-50.
 - 20) Morrow JD, Roberts LJ 2nd. The isoprostanes. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol* 1996;51:1-9.
 - 21) Awad JA, Roberts LJ 2nd, Burk RF, Morrow JD. Isoprostanes--prostaglandin-like compounds formed in vivo independently of cyclooxygenase: use as clinical indicators of oxidant damage. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:409-27.
 - 22) Montine TJ, Beal MF, Cudkowicz ME, O'Donnell H, Margolin RA, McFarland L, et al. Increased CSF F₂-isoprostane concentration in probable AD. *Neurology* 1999;52:562-5.
 - 23) Pryor WA, Godber SS. Noninvasive measures of oxidative stress status in humans. *Free Radic Biol Med* 1991;10:177-84.
 - 24) Pryor WA. On the detection of lipid hydroperoxides in biological samples. *Free Radic Biol Med* 1989;7:177-8.
 - 25) Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000;4:505-13.
 - 26) Halliwell B. Free radicals and antioxidants. *Nutr Rev* 1994; 52:253-65.
 - 27) Franki E. Recent advances in lipid oxidation. *J Sci Food Agric* 1991;54:495-511.
 - 28) Gutteridge J. Aspects to consider when detecting and measuring lipid peroxidation. *Free Radic Res Commun* 1986;1: 173-84.
 - 29) Berger TM, Polidori MC, Dabbagh A, Evans PJ, Halliwell Morrow JD, et al. Antioxidant activity of vitamin C in iron-overloaded human plasma. *J Biol Chem* 1997;272: 15656-60.
 - 30) Goil S, Truog WE, Barnes C, Norberg M, Rezaiekbaligh M, Thibeault D. Eight-epi-PGF_{2α}: a possible marker of lipid peroxidation in term infants with severe pulmonary disease. *J Pediatr* 1998;132:349-51.