

Göbek Kordonu Alfa-Fetoprotein Düzeyi ile Neonatal Hiperbilirubinemi İlişkisi

Canan KUZDAN *, Asuman ÇELENK ÇOBAN **, Zeynep İNCE **, Ümit TÜRKÖĞLU ***, Gülay CAN **

Göbek Kordonu Alfa-Fetoprotein Düzeyi ile Neonatal Hiperbilirubinemi İlişkisi

Amaç: Neonatal hiperbilirubinemi yenidoğanların en sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Ciddi indirekt hiperbilirubinemi yetersiz tedavi yapıldığında nörotoksisiteye neden olabilir. Ancak, hiperbilirubineminin gelişmesini ve ağırlığını öngören bir gösterge henüz bulunamamıştır. Alfa-fetoprotein (AFP) neonatal hiperbilirubineminin ciddiyetini öngörebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bu az sayıdaki ve az sayıda bebekle yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada kordon kanı AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisi araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya, Mart 2005-Ekim 2005 ayları arasında doğan 504 miadında yenidoğan alındı. Coombs pozitif Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğu veya hemolitik sarılığı olan; asfiksi, konjenital anomali, damar dışına kanama bulgusu saptanan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Vakaların kordon kanında AFP düzeyi ölçüldü. Sarılık gelişenlerde hemen, diğerlerinde ise taburculukları sırasında tarama testi alınması sırasında kapiller bilirubin düzeyine bakıldı.

Bulgular: Ortalama göbek kordonu AFP düzeyi 49.1 ± 44.9 mg/L (1.1-396.2 mg/L), ortalama total serum bilirubin (TSB) değeri 5.8 ± 3.1 (1-19.4) mg/dL, ortalama bilirubin bakılma yaşı 37 ± 23.2 (12-144) saat olarak saptandı. Vakaların göbek kordonu AFP ve TSB düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ancak, bu korelasyon zayıf derecedeydi ($r=0.187$, $p<0.001$). AFP değerleri ile bilirubin postnatal yaşa uygun persantil değerleri karşılaştırıldığında da zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.113$, $p<0.001$). Göbek kordonu AFP düzeyleri <100 mg/L ve ≥ 100 mg/L; <140 mg/L ve ≥ 140 mg/L olan vakaların bilirubin persantil değerlerine göre ayrılmış gruplarda karşılaştırılmasında bilirubin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirlemede güçlü bir öngörü aracı olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Hiperbilirubinemi, alfa-fetoprotein, yenidoğan, göbek kordonu

Çocuk Dergisi 2009; 9(2):76-83

Alındığı tarih: 24.07.09

Kabul tarihi: 25.08.09

* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr.

** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Bilim Dalı, Prof. Dr.

*** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Biyokimya Bilim Dalı, Prof. Dr.

Relationship Between Neonatal Hyperbilirubinemia and Umbilical Cord Alpha Fetoprotein Level

Objective: Neonatal hyperbilirubinemia is one of the most common problems in the newborn period. Severe indirect hyperbilirubinemia can cause neurotoxicity if not treated properly. But there isn't any test to predict the development severe hyperbilirubinemia. There are few studies with few patients suggesting that alpha-fetoprotein (AFP) levels can predict severity of hyperbilirubinemia. But the results of these studies are inconsistent. In our study, the relationship of umbilical cord AFP level and neonatal hyperbilirubinemia was investigated.

Methods: Five hundreds and four full term newborns were included in the study. Newborns with Coombs positive Rh or ABO incompatibility, hemolytic jaundice, asfixia and congenital anomalies were excluded from the study. AFP levels were measured from blood samples derived from umbilical cords of the patients. Capillary blood samples for bilirubin level determinations were drawn from each newborn along with the routine phenylketonuria screening, but immediately from newborns with jaundice.

Results: Mean umbilical cord AFP level, mean total serum bilirubin level (TSB) and mean age at which the bilirubin level was determined, were 49.1 ± 44.9 mg/L (1.1-396.2 mg/L), 5.8 ± 3.1 (1-19.4) mg/dL, 37 ± 23.2 (12-144) hours respectively. A significant but weak correlation ($r=0.187$, $p<0.001$) was found between umbilical cord AFP and TSB levels. Also a significant weak correlation ($r=0.113$, $p<0.001$) was found between AFP levels and bilirubin percentile values. There was no significant difference in bilirubin levels between cases with umbilical cord AFP levels <100 mg/L and ≥ 100 mg/L; <140 mg/L and ≥ 140 mg/L compared according to bilirubin percentile groups.

Conclusion: Umbilical cord AFP measurement is not a strong predictor for determination of newborns who were at risk for hyperbilirubinemia.

Key words: Hyperbilirubinemia, alpha fetoprotein, newborn, umbilical cord

J Child 2009; 9(2):76-83

GİRİŞ

Neonatal hiperbilirubinemi yenidoğanların en sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Sağlıklı, miadında doğan yenidoğanların % 60'ında, preterm yenido-

ğanların % 80'inde olmak üzere yaşamın ilk haftasında sarılık görülür. Ciddi indirekt hiperbilirubinemi yetersiz tedavi yapıldığında nörotoksositeye neden olabilir ⁽¹⁾. Ancak, hiperbilirubineminin gelişmesini ve ağırlığını öngören bir gösterge henüz bulunamamıştır.

Alfa-fetoprotein (AFP) karaciğer matürasyonunu yansıttığı ve neonatal hiperbilirubineminin ciddiyetini öngörebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur ⁽²⁻⁵⁾. Bu az sayıdaki ve az sayıda bebekle yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada kordon kanı AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Vakalar: Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Mart 2005-Ekim 2005 ayları arasında doğan 504 miadında yenidoğan alındı. Coombs pozitif Rh uygunsuzluğu ve ABO uygunsuzluğu veya hemolitik sarılığı olan; asfiksi, konjenital anomali, damar dışına kanama bulgusu saptanan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı.

Ölçümler: Bebekler doğduktan ve göbek kordonu klampe edildikten sonra umbilikal venden enjektörle 2 cc kan örneği alındı. Kan örneği 1500 devir/dk.'da 10 dk. santrifüje edilerek elde edilen serum örnekleri -80°C'de testlerin çalışılacağı güne kadar İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyokimya Laboratuvarı'nda saklandı. Kemilüminesans yöntemi ile AFP düzeyleri analiz edildi. Ölçümler "ng/mL" cinsinde elde edildikten sonra "mg/L" birimine dönüştürüldü.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin doğum tartıları, boyları, baş çevreleri, cinsiyetleri, doğum şekli, Apgar skorları ve postnatal klinik özellikleri (anne sütüyle beslenme, tartı kaybı, sarılık gelişimi gibi özellikleri) kayıt edildi. Sarılık gelişenlerde hemen, diğerlerinde ise taburculukları sırasında tarama testi alınması sırasında kapiller bilirubin düzeyine bakıldı.

Sonuç değerlendirme yöntemleri: Bilirubin değerlerinin yorumunun postnatal yaşa göre değişmesi nedeniyle vakaların ölçülen total bilirubin düzeyleri postnatal yaşlarına uygun olarak Bhutani ve ark.'nın ⁽⁶⁾

yaptığı çalışmadaki yaşa göre bilirubin nomogramında değerlendirildi. Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı Şekil 1'de gösterilmiştir. Her bir bebeğin bilirubin değeri postnatal yaşına göre persantil eğrisine yerleştirilerek bilirubin değerinin bulunduğu persantil değeri belirlendi. Çalışmamızda düşük risk bölgesinde olan (<40. p) ve olmayan (≥ 40. p) yenidoğanlar karşılaştırıldı. Daha güvenli olması açısından hiperbilirubinemi gelişme riski daha yüksek olan orta risk bölgesi üstündeki (≥ 75. p) ve altındaki (<75. p) vakalar da karşılaştırıldı. Her iki şekilde yapılan gruplandırılmada total bilirubin ve bilirubin persantil değerleri ile alfa-fetoprotein değerleri karşılaştırıldı.

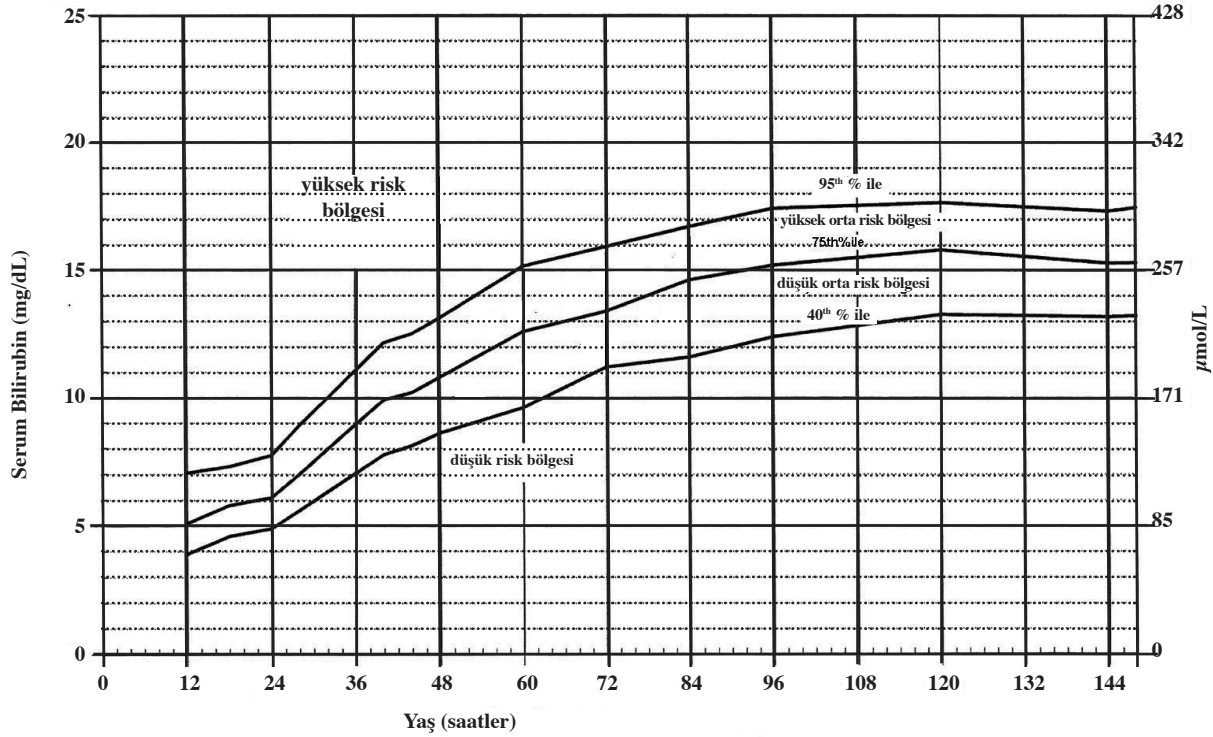
Riskin ve ark.'nın ⁽²⁾ yaptığı çalışmada, AFP düzeyi ≥ 100 mg/L olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişme olasılığının daha fazla olduğu saptanmış, ayrıca AFP düzeyi > 140 mg/L olan vakalarda kesin hiperbilirubinemi gelişebileceği varsayılmıştır. Çalışmamızda AFP düzeyleri <100 mg/L ve ≥ 100 mg/L olan vakalar gruplandırıldı. Ayrıca, daha ayrıncı olabileceği düşünülerek AFP düzeyleri <140 mg/L ve ≥140 mg/L olan yenidoğanlar da karşılaştırıldı.

Bilirubin değerleri ile AFP düzeyleri logaritmik skala kullanılarak lineer regresyon analizi ile karşılaştırıldı. Ayrıca, bilirubin değerlerinin bakıldığı postnatal yaş değişken olduğundan bilirubin değerleri yaşa göre bilirubin nomogramına göre iki şekilde gruplandırılarak göbek kordonu AFP düzeyi ile bilirubin persantil değerleri karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Student t-test, Mann Whitney U test, ki-kare, Fisher'in kesin testi yapıldı.

BULGULAR

İncelenen 504 sağlıklı miadında yenidoğanın 244'ü erkek (% 48.4), 260'ı kız (% 51.6) idi. Bebeklerin doğum tartısı ortalama 3277±454 g (1900-4780 g), doğum boyu ortalama 49.1±2.1 cm (41-55 cm), baş çevresi ortalama 34.4±1.2 cm (30-39 cm), gestasyonel yaş ortalama 39±1.2 hafta (37-42 6/7 hafta) idi. İlk beslenme saati ortalama 23±30 dk. (1-240 dk.) idi. Bebeklerin doğum tartıları ve günlük tartıları alındı. Günlük tartı kaybının % 3'ten fazla olması



Şekil 1. Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı (6).

patolojik tartı kaybı olarak kabul edildi. Vakaların ortalama günlük tartı kaybı % 3.8 ± 2.3 (% 0-12) bulundu. Ortalama göbek kordonu AFP düzeyi 49.1 ± 44.9 mg/L (1.1-396.2 mg/L), ortalama total serum bilirubin (TSB) değeri 5.8 ± 3.1 (1-19.4) mg/dL, ortalama bilirubin bakılma yaşı 37 ± 23.2 (12-144) saat olarak saptandı.

Ortalama TSB değeri kız bebeklerde 5.3 ± 3 mg/dL, erkek bebeklerde ise 6.3 ± 3.3 mg/dL idi. Ortalama günlük tartı kaybı kız bebeklerde % 3.5 ± 2.2 , erkek bebeklerde ise % 4.1 ± 2.4 idi. Genel olarak erkeklerin total bilirubin ve tartı kaybı ortalaması kızlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$).

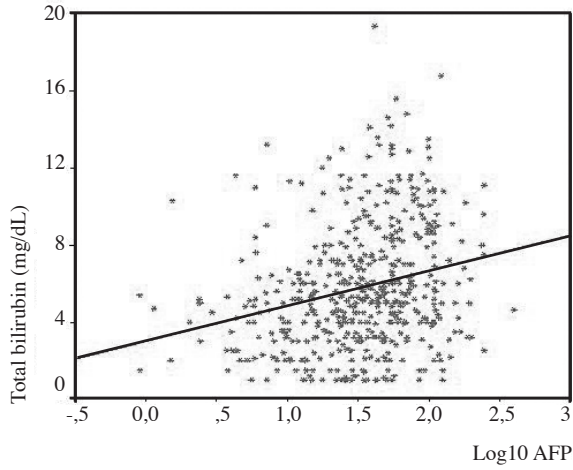
Bilirubin değeri < 40. p ve ≥ 40 p olan grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p = 0.054$; $p > 0.05$) olmasa da $\geq 40. p$ 'deki grupta erkek bebek yüzdesi belirgin olarak fazlaydı. Yani erkek bebekler daha yüksek bilirubin persantiline sahip olma eğilimindeydi. Her iki grup arasında gestasyon yaşı, doğum boyu ve tartısı, baş çevresi ve hematokrit bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Ortalama bilirubin değeri; $\geq 40. p$ grupta

ortalama bilirubin düzeyleri $< 40. p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.001$). Bilirubin değeri $\geq 40. p$ grupta günlük tartı kaybı $< 40. p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.001$).

Patolojik tartı kaybı olan bebeklerde bilirubin düzeyi anlamlı olarak $\geq 40. p$ 'de saptandı ($p < 0.001$). Her iki grup arasında intrauterin büyüme durumu ve doğum şekline göre anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Bilirubin değeri < 75. p ve ≥ 75 p olan grup karşılaştırıldığında $\geq 75. p$ 'deki grupta erkek bebek yüzdesi anlamlı derecede daha fazlaydı ($p = 0.015$; $p < 0.05$). Her iki grup arasında gestasyon yaşı, doğum boyu ve tartısı, baş çevresi ve hematokrit bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Bilirubin değeri $\geq 75. p$ grupta ortalama bilirubin düzeyleri $< 75. p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.001$). Bilirubin değeri $\geq 75. p$ grupta günlük tartı kaybı $< 75. p$ gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.001$).

Patolojik tartı kaybı olan bebeklerde bilirubin düzeyi anlamlı olarak $\geq 75. p$ 'de saptandı ($p < 0.001$). Her iki grup arasında intrauterin büyüme durumu ve doğum



Şekil 2. Total bilirubin değerleri ile kordon kanı AFP arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon analizi (logaritmik skala kullanılarak).

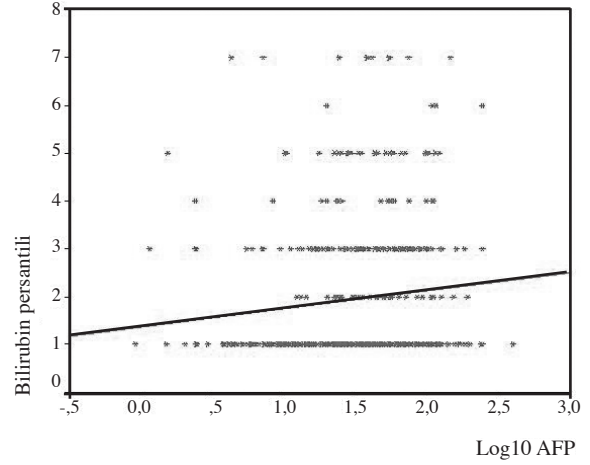
şekline göre patolojik total bilirubin düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Vakaların AFP ve bilirubin düzeyleri logaritmik skala kullanılarak yapılan lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.187$ $p<0.001$). AFP düzeyleriyle TSB değerleri arasındaki bu ilişki Şekil 2’de gösterilmiştir. Ayrıca, aynı AFP değerleri ile bilirubin persantilleri lineer regresyon analiziyle değerlendirildi. Bu değerler arasında da zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.113$ $p<0.001$). Bilirubin persantilleri ile AFP arasındaki ilişki Şekil 3’te gösterilmiştir.

AFP düzeyi 100 mg/L ve 140 mg/L’ye göre ortalama TSB değerleri karşılaştırıldı. AFP değerleri <100 mg/L ve ≥ 100 mg/L olan vakaların ortalama total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Aynı şekilde AFP değerleri <140 mg/L ve ≥ 140 mg/L olan vakaların ortalama total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Ortalama AFP düzeyi fototerapi ihtiyacı olan bebeklerde 61.7 ± 41.1 mg/L, olmayan bebeklerde ise 48.8 ± 45.1 mg/L olarak saptandı. Fototerapi gereksinimi olan ve olmayan bebekler arasında AFP düzeyleri bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Bağımlı değişken olarak total bilirubin alındığında



Şekil 3. Bilirubin persantil değerleri ile kordon kanı AFP arasındaki ilişkiyi gösteren lineer regresyon analizi (logaritmik skala kullanılarak)

Not: Bilirubin persantili (1) : $<40.p$, (2): $40.p$, (3) : $40-75.p$, (4) : $75.p$, (5) : $75-95.p$, (6): $95.p$, (7) : $>95.p$

AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı total bilirubin ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı ($R^2=0.47$, $r=0.69$). Bağımlı değişken olarak total bilirubin değeri alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulduğunda AFP ile TSB değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki vardı ($R^2=0.40$). Bilirubin ölçüm saati göz önüne alınmadığında da anlamlı pozitif ilişki bulundu, ancak bu ilişki daha zayıftı ($R^2=0.035$). Hem bu nedenle hem de bilirubinün postnatal yaşa göre yorumunun değişmesi nedeniyle yaşa göre bilirubin persantillerinin de AFP düzeyleri ile değerlendirilmesinin anlamlı olacağı düşünüldü.

Bilirubin değeri $< 40.p$ ’da olan vakaların ortalama AFP düzeyi 46.6 ± 45.1 mg/L, $\geq 40.p$ ’de olan vakalarda ortalama AFP düzeyi 54.8 ± 44.4 mg/L olarak saptandı. AFP düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.061$). Bu iki grup (düşük risk bölgesi altı ve üstü) AFP değeri <100 mg/L ve ≥ 100 mg/L olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında p değeri 0.532 olarak anlamsız saptandı. Aynı şekilde AFP değeri <140 mg/L ve ≥ 140 mg/L olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında da p değeri 0.997 olarak anlamsız saptandı. Ayrıca, bu gruplar eğimde ki-kare analiziyle değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 1 ve 2’de AFP değerlerinin 40. persantile göre duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPV), negatif öngörü değeri (NPV) gösterilmiştir.

Tablo 1. AFP değerlerinin (100 mg/L'ye göre) 40. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV

AFP, mg/L	TSB persantili		Toplam
	≥40 p, n	<40 p, n	
≥100	21	42	63
<100	130	311	441
Toplam	151	353	504

Duyarlılık: % 13.9

Özgüllük: % 88.1

PPV: % 33.3

NPV: % 70.5

Not: Duyarlılık: Patolojiyi saptama kapasitesi (100 hastadan kaçını saptayabiliyor). Özgüllük: Normali saptama kapasitesi (100 normalden kaçını saptayabiliyor). PPV: Pozitif öngörü değeri ("Positive predictive value"); pozitif bulunan vakaların yüzde kaç gerçek pozitifdir. NPV: Negatif Öngörü değeri ("Negative predictive value"); negatif bulunan vakaların yüzde kaç gerçek negatiftir.

Tablo 3. AFP değerlerinin (100 mg/L'ye göre) 75. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV

AFP, mg/L	TSB persantili		Toplam
	≥ 75.p, n	<75. p, n	
≥100	10	53	63
<100	52	389	441
Toplam	62	442	504

Duyarlılık: % 16.1

Özgüllük: % 88.0

PPV: %15.9

NPV: % 88.2

Bilirubin değeri < 75. p'da olan vakaların ortalama AFP düzeyi 48.5±45.4 mg/L, ≥ 75. p'de olan vakalar-daysa ortalama AFP düzeyi 53.5±42.4 mg/L olarak saptandı. AFP düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.417). Bu iki grup (orta risk bölgesi altı ve üstü) AFP değeri <100 mg/L ve ≥ 100 mg/L olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında p değeri 0.356 olarak anlamsız olarak saptandı. Aynı şekilde AFP değeri <140 mg/L ve ≥140 mg/L olan vakaların oranı bakımından karşılaştırıldığında da p değeri 0.544 olarak anlamsız olarak saptandı. Ayrıca, bu gruplar eğitimde ki-kare analiziyle değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 3 ve 4'te AFP değerlerinin 75. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğanda komplikasyonları bilinen hiperbilirubi-

Tablo 2. AFP değerlerinin (140 mg/L'ye göre) 40. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV

AFP, mg/L	TSB persantili		Toplam
	≥40 p, n	<40 p, n	
≥140	6	14	20
<140	145	339	484
Toplam	151	353	504

Duyarlılık: % 4.0

Özgüllük: % 96.0

PPV: % 30

NPV: % 70

Tablo 4. AFP değerlerinin (140 mg/l' ye göre) 75. persantile göre duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV

AFP, mg/L	TSB persantili		Toplam
	≥ 75. p, n	<75. p, n	
≥ 140	2	18	20
< 140	60	424	484
Toplam	62	442	504

Duyarlılık: % 4.0

Özgüllük: % 96.0

PPV: % 30

NPV: % 70

Not: Duyarlılık: Patolojiyi saptama kapasitesi (100 hastadan kaçını saptayabiliyor). Özgüllük: Normali saptama kapasitesi (100 normalden kaçını saptayabiliyor). PPV: Pozitif öngörü değeri ("Positive predictive value"); pozitif bulunan vakaların yüzde kaç gerçek pozitifdir. NPV: Negatif Öngörü değeri ("Negative predictive value"); negatif bulunan vakaların yüzde kaç gerçek negatiftir.

neminin erken tanı ve tedavisinin önemi kadar, hangi bebeklerin hiperbilirubinemi açısından risk altında olduğunun belirlenmesi de oluşacak komplikasyonların engellenmesi için önemlidir. Günümüzde yenidoğanların 72 saatten önce taburcu edildiği göz önüne alınırsa, ciddi hiperbilirubinemi gelişecek bebeklerin gözden kaçma olasılığının yüksek olduğu görülmektedir. Bu amaçla henüz sarılık gelişmeden risk altındaki yenidoğanları belirlemeye yönelik, değişik parametrelerin hiperbilirubinemiyle ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır.

Göbek kordonu AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda göbek kordonu AFP değeri ortalama 49.1±44.9 mg/L (1.1-396.2 mg/L) idi. Bu sonuç literatürle benzerlik göstermekteydi^(2,4). Cinsiyetler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Bu bulgu da literatürdeki birçok yayımla uyumluydu.^(2,4,7)

Bizim çalışmamızda da genel olarak erkeklerin total bilirubin ortalaması kızlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Bilirubin persantili ≥ 40 ve ≥ 75 . p'deki grupta tartı kaybı yüzdesi, patolojik tartı kaybı anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$). Bu bilgi literatür bilgisiyle uyumlu (8-11). Ek olarak çalışmamızda erkeklerin tartı kaybı ortalaması kızlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Çalışmamızda yaşa göre bilirubin nomogramında iki değişik şekilde (düşük risk bölgesi üstü ve altı; orta risk bölgesi üstü ve altı) değerlendirme yapılan gruplar arasında hematokrit, doğum boyu ve tartısı, baş çevresi ve gestasyon yaşı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tüm vakalarımızın ≥ 37 GH'da olması nedeniyle gestasyon yaşı ile hiperbilirubinemi arasında ilişki saptanamadı.

Riskin ve ark.'nın (2) İsrail'de yapmış oldukları çalışmada, 174 miadında yenidoğan incelenmiş, bu bebeklerin doğum sırasında göbek kordonundan AFP düzeyi için kan alınmıştır. Daha sonra taburculukları sırasında tarama testi alınırken 35.-79. saatler arasında total bilirubin düzeyine bakılmıştır (ortalama 57 ± 10 saat). Bebeklerin ortalama total bilirubin düzeyleri 7.3 ± 3.0 mg/dL, göbek kordonu AFP düzeyleri ise 60.2 ± 45.9 mg/L saptanmıştır. Göbek kordonu AFP düzeyleriyle bilirubin düzeyleri arasında lineer regresyon analizinde önemli derecede korelasyon saptanmıştır ($R=0.47$; $p<0.0001$). Göbek kordonu AFP düzeyi ≥ 100 mg/L olan bebeklerin yaşamın 3. gününde belirgin olarak daha yüksek bilirubin düzeylerine sahip oldukları görülmüştür ($p<0.0001$). AFP düzeyi > 140 mg/L olduğunda kesin olarak hiperbilirubineminin tahmin edilebileceği varsayılmış ve eşik AFP düzeyi 140 mg/L kabul edilerek tekrar değerlendirme yapılmıştır. Eşik AFP düzeyi 100 mg/L iken elde edilen sonuçlarla karşılaştırılınca PPV'in artmadığı, NPV'nin benzer olduğu hatta FNR'in daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada göbek kordonu AFP ile hiperbilirubinemi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte göbek kordonu AFP düzeyi, günlük klinik uygulama için önerilmemiştir (2).

Hodr ve ark. (5), Çekoslovakya'da 154 miadında yenidoğanla yaptıkları çalışmada, ortalama göbek kordo-

nu AFP düzeylerinin hiperbilirubinemili yenidoğanlarda daha yüksek olduğunu saptamıştır. Göbek kordonu AFP düzeyi >100 mg/L olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişme olasılığı ve fototerapi indikasyonu da önemli derecede fazla saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmadaki yenidoğanlar bireysel olarak incelendiğinde, göbek kordonu AFP düzeyi yenidoğan sarılığını önceden tahmin edebilmek için güvenilir bulunmamıştır.

Riskin ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda vakaların göbek kordonu AFP ve TSB düzeyleri logaritmik skala kullanılarak yapılan lineer regresyon analizi ile değerlendirildi ve anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ancak, bu korelasyon zayıf derecedeydi. Farklı olarak AFP düzeyi ≥ 100 mg/L ve <100 mg/L; ≥ 140 mg/L ve <140 mg/L olan vakalar arasında TSB düzeyi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca, bilirubin persantil değerlerine göre iki değişik şekilde gruplandırılan vakalar eşik değer AFP düzeyi 100 mg/L ve 140 mg/L alınarak değerlendirildi. Eşik değer 140 mg/L kabul edildiğinde AFP düzeylerinin ≥ 40 . p ve ≥ 75 . p bilirubin değerini öngörmeye PPV'in azaldığı, NPV'in ise benzer olduğu görüldü. Bu sonuç Riskin ve ark.'nın (2) çalışmasına benzerlik göstermekteydi. Hodr ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmadan farklı olarak fototerapi gereksinimi olan ve olmayan bebekler arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Corchia ve ark. (12), İtalya'da 78 yenidoğanla yaptıkları çalışmada, göbek kordonu AFP ve seruloplazmin düzeyleri ölçülmüştür. Kordon kanındaki seruloplazmin düzeyinin karaciğer metabolizmasını iyi gösterdiğini belirtip, hiperbilirubinemiye öngörmeye AFP'den daha anlamlı bir gösterge olarak saptamışlardır (12).

Tan ve ark. (4), Singapur'da yapmış oldukları çalışmada, hiperbilirubinemili 127 vaka ve hiperbilirubinemisiz 136 vakada göbek kordonu AFP düzeylerini değerlendirmiştir. Hiperbilirubinemili vakaların 56'sı, hiperbilirubinemisiz vakaların ise 73'ü glukoz-6-fosfat dehidrajenaz (G6PD) eksikliği olan bebeklerden oluşmuştur. Yenidoğanların ilk yedi gün boyunca total bilirubin düzeylerine bakılmıştır. Göbek kordonu ortalama AFP düzeyi hiperbilirubinemili vakalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur ($p < 0.001$). G6PD eksikliği olan ve olmayan vakalar arasında AFP düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Eşik AFP değeri 130 mg/L olarak kabul edilmiştir. Bu eşik değere göre FPR % 25.5, FNR ise % 11.8 saptanmıştır. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi açısından yüksek riskli yenidoğanları saptamada tarama testi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Ikonen ve ark.⁽¹³⁾, Finlandiya’da yaptıkları çalışmada, miadında doğan hiperbilirubinemili 15 vaka ile hiperbilirubinemisiz 15 vakayı karşılaştırmıştır. Yaşamın ilk yedi haftasında hiperbilirubinemili bebeklerin serum AFP düzeylerinin kontrol grubuna göre iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte hiperbilirubinemili bebeklerin serum bilirubin düzeyleriyle AFP konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç çalışmamızla uyumluydu.

Malan ve ark.⁽³⁾, Güney Afrika Cumhuriyeti’nde yapmış oldukları çalışmada, 259 yenidoğanı incelemiştir. Miadında doğan bebekler arasında hiperbilirubinemi olan grupta ortalama göbek kordonu AFP düzeyini daha yüksek saptamışlardır. Miadında doğmuş ciddi sarılığı olan bebeklerde göbek kordonu AFP düzeyi >130 mg/L saptanmıştır. Aslında bu çalışmada AFP’ nin maturasyonu yansıtması değerlendirilmiştir. Sonuç olarak da göbek kordonu AFP düzeyinin, gestasyonel yaş saptamada fizik muayeneden daha iyi bir kriter olduğu saptanmıştır.

Amerikan Pediatri Akademisi 2004 yılında ciddi hiperbilirubinemi gelişimindeki risk faktörlerini sınıflamıştır. Bu sınıflamada postnatal yaşa uygun persantil değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır⁽⁹⁾.

Riskin ve ark.’nın⁽²⁾ yaptığı çalışmada 35.-79. saatler arasında, Tan ve ark.’nın⁽⁴⁾ yaptığı çalışmada ilk yedi gün süresinde TSB düzeylerine bakılmış ve TSB düzeylerinin yorumunda postnatal yaş göz önünde bulundurulmamıştır. Örneğin; yaşa göre bilirubin nomogramında 11 mg/dL olan TSB düzeyi 35. saatte yüksek risk bölgesindeyken, 79. saatte düşük risk bölgesindedir. Ancak, daha önce yapılan çalışmalarda bilirubin alınıldığı yaş dikkate alınmamıştır.

Çalışmamızda bağımlı değişken total bilirubin olarak alındığında AFP, bilirubin ölçüm saati ve tartı kaybı

total bilirubin ile bağımsız ilişkili faktörler olarak saptandı. Bağımlı değişken olarak total bilirubin değeri alındığında ve bilirubin ölçüm saati göz önünde bulundurulduğunda AFP ile total bilirubin değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki vardı. Bilirubin ölçüm saati göz önüne alınmadığında ise anlamlı pozitif ilişki bulundu, ancak bu ilişki daha zayıftı. Dolayısıyla postnatal yaşa göre bilirubin persantillerinin de AFP düzeyleri ile değerlendirilmesinin anlamlı olacağı ve sonuçlarımızın söz söyleme gücünü artıracığı düşünüldü.

Bilirubin değeri 75. ve 40. persantile göre ayrılmış iki ayrı grup <100 mg/L ve ≥ 100 mg/L; <140 mg/L ve ≥ 140 mg/L olan vakaların oranları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca, AFP değerleri ile bilirubin persantilleri lineer regresyon analiziyle değerlendirildi. Bu değerler arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Ancak, bu korelasyon da zayıf derecedeydi.

Yaşa göre bilirubin persantilleri kullanılarak göbek kordonu AFP düzeyi ile neonatal hiperbilirubinemi ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Ayrıca, şimdiye kadar yapılmış benzer çalışmalara göre en büyük vaka grubuna sahiptir.

Sonuç olarak, AFP düzeyleri ile TSB değeri ve postnatal yaşa göre bilirubin persantil değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı. Ancak, bu korelasyonlar zayıf derecedeydi. Göbek kordonu AFP düzeyinin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirleme ve erken tedavi uygulamalarında henüz güçlü bir öngörü aracı olarak yetersiz olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Stoll BJ, Kliegman RM.** Digestive system disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2004: 590-9.
2. **Riskin A, David M, Peksin B, Tamir A, Vafsi O, Leibovitz Z, et al.** The role of umbilical cord alpha-fetoprotein as a screening tool for neonatal hyperbilirubinemia. Am J Perinatol 2004; 21(2):93-8.
3. **Malan C, Donald PR, Odendaal HJ, Shanley BC.** Alpha 1- fetoprotein in neonatal jaundice. S Afr Med J 1978; 54(7), 281-3 (Abstract).
4. **Tan KL, Loganath A, Roy AC, Goh HH, Karim SM, Ratnam SS.** Cord plasma alpha-fetoprotein values and neonatal jaundice. Pediatrics 1984; 74(6):1065-8.
5. **Hodr R, Stroufova A, Kepertova M, Ondrackova Z, Skutilova J.** Alpha fetoprotein in umbilical cord blood and hyperbilirubinemia in normal neonates. Cesk Pediatr 1990; 45(7):390-3 (Abstract).

6. **Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM.** Predictive ability of a predischarge hour –specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103(1):6-14.
7. **Bader D, Riskin A, Vasfi O, Tamir A, Peskin B, Israel N, et al.** Alpha-fetoprotein in the early neonatal period-a large study and review of the literature. *Clinica Chim Acta* 2004; 349:15-23.
8. **Maisels MJ, Kring EA.** Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101:995-8.
9. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1):297-316.
10. **Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK.** Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10:82-6.
11. **Bracci R, Bounocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S.** Epidemiologic study of neonatal jaundice. A survey of contributing factors. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360:87-92.
12. **Corchia C, Balata A, Soletta G, Mastroni P, Meloni GF.** Increased bilirubin production, ceruloplasmin concentrations and hyperbilirubinaemia in full term newborn infants. *Early Hum Dev* 1994; 38:91-6.
13. **Ikonen RS, Lindgren J, Niemi E, Sorto AE, Seppälä M, Ruoslahti E.** Alpha fetoprotein levels in neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69:59-63.