

Kordon Kanı Seruloplazmin Düzeyinin Neonatal Hiperbilirubinemide Prediktif Değeri

THE PREDICTIVE VALUE OF CORD BLOOD CERULOPLASMIN LEVEL IN NEONATAL HYPERBIURUBINEMIA

Vedat OKUTAN*, Rıdvan AKIN*, Faruk ALPAY**, Erol KISMET***, Okan ÖZCAN**

Yrd.Doç.Dr.Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
** Doç.Dr.Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
*** Dr.Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
**** Prof.Dr.Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

Ö Z E T

Bu çalışma kordon kanında saptanan, fetus karaciğeri tarafından sentez edilmiş olan seruloplazmin düzeyinin, yenidoğan hiperbilirubinemisi ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Kordon kanı seruloplazmin değeri ile ilk dört gündeki maksimum indirekt bilirubin seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı ($p<0.01$). Kordon kanı seruloplazmin değeri düşük saptananlarda daha yüksek bilirubin seviyesi, yüksek saptananlarda ise daha düşük bilirubin seviyesi olduğu görüldü. Kordon kanı seruloplazmin değerinin, henüz başka bir klinik ve laboratuvar bulgu ortaya çıkmadan, hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirleme ve erken tedavi endikasyonu için prediktif bir ölçüt olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kordon kanı, Seruloplazmin, Neonatal hiperbilirubinemi

T Klin Pediatri 1997, 6:53-56

SUMMARY

This study was undertaken to determine the relationship between the cord blood ceruloplasmin level (produced by the fetal liver) and neonatal hyperbilirubinemia. A negative relationship between cord blood ceruloplasmin level and maximum indirect bilirubin level of first 4 days was detected ($p<0.01$). The higher bilirubin level with low cord blood ceruloplasmin level and the lower bilirubin level with high cord blood ceruloplasmin level were detected to occur. In conclusion, cord blood ceruloplasmin value can be used to detect the newborns at risk for hyperbilirubinemia, who do not yet have any other clinical and laboratory sign and can be used as a predictive parameter to determine the early therapy indication.

Key Words : Cord blood, Ceruloplasmin, Neonatal hyperbilirubinemia

T Klin J Pediatr 1997, 6:53-56

Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk haftasında, matür bebeklerin %60'ında, prematür yenidoğanların ise %80'inde görülür (1). Fizyolojik hiperbilirubinemi miadında yenidoğanlarda 2. günde başlayıp 4. günde pik yapar, 7-10. günlerde kaybolur ve üst sınırı 12 mg/dl'dir. Preterm bebeklerde ise serum bilirubinindeki yükselme biraz daha yavaş olur, en yüksek seviyesine 5-7. günlerde ulaşır, kaybolması ise 15-20. günleri buir, üst sınırı 15 mg/dl'dir (1,2). Maisels ve Gifford zamanında doğmuş sağlıklı yenidoğanların %6.Tinde bilirubin değerlerini fizyolojik sınırların üzerinde bulmuşlardır (3, 4).

Yenidoğan sarılığının esas komponenti indirekt bilirubindir. Lipofilik olup, nörotoksite riski kan beyin engelinin yenidoğanda tam gelişmemiş olmasından dolayıdır (5,6).

Geliş Tarihi: 03.02.1997

Yazışma Adresi : Dr.Vedat OKUTAN
GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
06018 Etlik, ANKARA

T Klin J Pediatr 1997, 6

Fetal hayatta intestinal sistem fonksiyone olmadığı için plasenta yoluyla anne tarafına geçip metabolize edilen indirekt bilirubin doğumdan sonra artmaya başlar. Fetusda inaktif durumda olan karaciğerin konjugasyon, kanaliküler transport ve ekskresyon kapasitesinin yeterli seviyeye ulaşabilmesi için birkaç günlük süre geçmesi gerekmektedir. Yani fetus ve yenidoğan karaciğerinin bilirubini plazmadan temizleme yeteneği bakımından, belirgin bir immatüritesi vardır (7-10). Bu adaptasyon süreci fizyolojik sarılığın gelişiminde major faktör olmaktadır.

Seruloplazmin karaciğerde üretilen, bakır içeren ve plasentayı geçmeyen bir metalloglukoproteindir. Ferröz demirin ferrik duruma oksidasyonunda ve periferik dokulara bakır transportunda rol oynar (11-14). Kordon kanında ölçülen seruloplazmin düzeyinin, fetus karaciğeri fonksiyonlarını değerlendirmede bir gösterge olarak kullanılabilirliği uzun yıllardır araştırılmaktadır. Term yenidoğanlarda karaciğer bakır içeriği yüksek bulunurken seruloplazmin düzeyinin düşük olması, bakır eksikliğinden çok seruloplazmin sentezinde rol oynayan sistemlerin immatüritesini düşündürmektedir (15-17).

Fetus ve yenidoğan karaciğerinin bilirubin metabolizmasındaki belirgin immatüritesinin, karaciğerde sentezlenen protein yapısındaki ürünler için de geçerli olabileceği düşüncesiyle kordon kanında alfa-fetoprotein, albumin, prealbumin, total protein, seruloplazmin değerlerinin yenidoğanlardaki hiperbilirubineni ile ilişkisi halen araştırılmaktadır (18-20).

Günümüzde alta yatan hiçbir neden bulunmaksızın çok yüksek bilirubin düzeyleri ile başvuran yenidoğanlar bulunmaktadır. Bu bebekler bilirubin nörotoksitesi nedeniyle hem akut hem de uzun dönemde risk altındadırlar. Bu çalışmadaki amacımız yenidoğanların erişebilecekleri maksimum bilirubin değerlerinin önceden tahmin edilebilmesi ve yüksek risk altında olanların saptanması için kordon kanındaki seruloplazmin değerinin prediktif bir ölçüt olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1996 yılı Ocak-Haziran ayları arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yapıldı. Çalışmaya miadında vaginal yolla doğmuş, doğum ağırlıkları 2500 gramın üzerinde, genel durumu iyi olup, fizik muayenelelerinde herhangi bir patoloji saptanmayan 30 sağlıklı yenidoğan alındı.

Yenidoğanların gestasyonel yaşları saptanırken son adet tarihi ve ultrason ile belirlenen ve dosyalarına kaydedilen bilgiler ve Ballard puanlaması kullanıldı (21).

Yenidoğanların 14'ü erkek, 16'sı kız, doğum ağırlıkları 2800-3900g arasında, ortalama doğum ağırlığı 3271 g idi.

Yenidoğanlar hiperbilirubinemi yönünden dört gün süreyle izlendi. Yenidoğanların ikinci günlerinde kan grubu, hematokrit (Htc) ve retikülosit (Rtc) değerleri ile bilirubin seviyeleri ölçüldü, ABO veya Rh uygunsuzluğu ile normal sınırların dışında Htc ve Rtc değeri saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Bilirubin düzeyi ikinci günde 12 mg/dl'nin, üçüncü günde de 13mg/dl'nin üzerinde saptananlar fototerapi uygulanmak üzere çalışmadan çıkarıldı.

Yenidoğanların beslenmesinde anne sütü veya formül süt ile beslenme ayırımı yapılmadı. Herhangi bir kontrolünde doğum kilosunun %5'inden daha fazlasını kaybettiği görülenler de çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışmada kordon kanı ve kapiller kan kullanıldı. Kapiller kan alınırken yenidoğanların topukları poviod ile temizlendi, lanset ile delindikten sonra ilk kan damlası silinip, topuk sıkılarak kan kapiller pipetlere çekildi. Kordon kanı alımı doğum sırasında klampe edilen kordonun, elle sıvazlanmasıyla kanın tüpe alınması şeklinde oldu. Kapiller kan tetkikleri kan alımından hemen sonra yapıldı. Kordon kanı ise pıhtılaştıktan sonra, 3000 devirli santrifüjde 30 dakika çevrilerek serumu elde edildi ve daha sonra çalışılmak üzere -20°C'de saklandı.

Alınan kan örneklerinden kan grubu ve Rh faktörü tayini, hematokrit, retikülosit, bilirubin ve seruloplazmin ölçümü yapıldı.

Hematokrit ölçümleri santrifüje edilen kapiller kanda mikrohematokrit cihazı kullanılarak, retikülosit sayımları ise GATA Tıbbi Farmakoloji Bilim Dalı tarafından hazırlanan retikülosit boyası ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Laboratuvarı'nda yapıldı.

Bilirubin seviyeleri topuktan alınan kapiller kanda spektrofotometrik olarak saptandı. Seruloplazmin ölçümleri kordon kanında, nefelometri yöntemiyle, seruloplazmin reaktifi kullanılarak yapıldı.

Kordon kanı alınarak saptanan seruloplazmin seviyesi ile, yenidoğanın ilk 4 gündeki maksimum bilirubin seviyesi arasında bir ilişkinin varlığı, istatistiksel olarak, iki kantitatif değer arasında bağıntı aranması yöntemi ile araştırıldı (22). Bu iki değişken kullanılarak bilirubin regresyon denklemi oluşturuldu.

Bilirubin regresyon denklemi:

$$\text{Bilirubin (mg/dl)} = [(-0.224) \times \text{Seruloplazmin (mg/dl)}] + 14.77$$

Bu denkleme ait standart hata çalışması da yapıldı ve tahmin edilen (teorik) bilirubin seviyesinin, bulunan değerden +2.45 mg/dl farklı olabileceği hesaplandı.

Son olarak da anlamlılık testi yapılarak bulunan ilişkinin anlamlı olup olmadığı araştırıldı (22).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 yenidoğanın maksimum serum total bilirubin miktarı 6.8 - 14.4 mg/dl, kordon kanındaki seruloplazmin miktarı 5.4 - 29.8 mg/dl arasında bulunmuştur.

Çalışma grubundaki 30 yenidoğanın ilk 4 günde saptanan maksimum bilirubin düzeyleri ile regresyon denklemi kullanılarak bulunan teorik bilirubin düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 1).

Kordon kanı seruloplazmin düzeyi ve yenidoğanın bilirubin seviyesi arasındaki ilişkinin derecesini bula bilmek için, her iki değişkene ait oynamaları birlikte dikkate alan Pearson-Bravais Korelasyon Katsayısı (r) hesaplanmış ve $r = -0.70$ olarak bulunmuştur. Bu değer iki parametre arasında orta derecede (sağlam), negatif bir bağıntının varlığını ifade etmektedir. Korelasyon katsayıları tablosundan yararlanılarak yapılan anlamlılık testi sonucu p değeri anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0.01$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocuk hekimlerinin en sık karşılaştığı problemlerden biri de yenidoğan sarılıklarıdır. Bugün yüksek düzeylere ulaşan bilirubinün tüm organizmada, özellikle de beyin dokusunda yaptığı zedelenme daha iyi bilinmektedir. Klinik tablo minimal beyin hasarından mental ve motor fonksiyon bozuklukları, hatta ölüme kadar değişen şekilde kendini gösterebilmektedir. Yenidoğan sonraki tüm hayatı boyunca motor bir kusur gelişme bile, algılama ve öğrenim güçlükleri, zeka düzeyinde gerilik, okul başarısında düşüklük gibi durumlarla karşı karşıya gelebilmektedir (1,4,23).

Tablo 1: Yenidoğanların kordon kanı seruloplazmin düzeyleri ile tahmin edilen ve bulunan maksimum bilirubin düzeyleri

Olgu No	Kordon Kanı Seruloplazmin mg/dl	Bilirubin (Teorik) mg/dl	Bilirubin (Bulunan) mg/dl	Olgu No	Kordon Kanı Seruloplazmini mg/dl	Bilirubin (Teorik) mg/dl	Bilirubin (Bulunan) mg/dl
1	12.3	12.01	12.7	16	6.7	13.26	14.4
2	22.5	9.73	8.8	17	29.2	8.22	7.0
3	12.0	12.07	14.0	18	13.3	11.79	11.2
4	29.8	8.09	9.7	19	9.3	12.68	14.1
5	28.0	8.49	6.8	20	25.1	9.14	7.1
6	28.6	8.36	10.2	21	7.8	13.02	13.3
7	21.4	9.97	8.5	22	20.3	10.22	9.0
8	26.4	8.85	13.2	23	20.1	10.26	10.3
9	27.5	8.61	8.9	24	11.3	12.23	11.8
10	18.2	10.60	9.7	25	8.7	12.82	9.6
11	5.4	13.56	13.8	26	12.3	12.01	9.8
12	24.4	9.30	10.5	27	23.6	9.48	7.4
13	15.9	11.20	13.3	28	13.0	11.85	10.5
14	12.1	12.05	15.0	29	24.3	9.32	8.4
15	23.5	9.50	9.1	30	21.4	9.97	11.1

Yenidoğanda sakıncaları bilinen hiperbilirubineminin saptandığı anda hızla tedavi edilmesinin önemi kadar, hangi bebeklerin hiperbilirubinemi yönünden risk altında olduğunun belirlenmesi de oluşacak zedelenmenin engellenmesi için önemlidir. Bu amaçla henüz sarılık gelişmeden, risk altındaki yenidoğanları belirlemeye yönelik, değişik ölçütlerin hiperbilirubinemi ile ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmaktadır.

Embriyolojik gelişim sürecinde, memelilerin serumunda saptanan intrauterin dönemin esas proteini alfa-fetoprotein iken, fetus gelişimini tamamladıkça fetal karaciğerin olgunlaşmasıyla alfa-fetoprotein sentezi azalır; albümin, seruloplazmin, lipoproteinler gibi ürünlerin yapımı artar (24).

Taneli ve arkadaşları yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada, kordon kanında seruloplazmin düzeyini zamanında doğan bebeklerde $13,47 \pm 7.88$ mg/dl bulmuşlardır (14). Fryer ve arkadaşları 39-40 haftalık gebeliklerden elde ettikleri fetus serumlarında seruloplazmin düzeyini 5.9-27.2 mg/dl aralığında saptamışlardır (25). Preterm yenidoğanlarda seruloplazmin seviyesi 10.5 ± 5.0 mg/dl bulunmuş olup, gebeliğin 13'ncü haftasından 38'nci haftasına kadar, toplam 77 fetus serumunda seruloplazmin düzeyi 0-20.7 mg/dl aralığında saptanmıştır (12, 25).

Bizim çalışmamızda zamanında doğmuş, normal yenidoğanların kordon kanında seruloplazmin düzeyi 5.4-29.8 mg/dl arasında saptanmış olup, literatürde bildirilen değerler ile uyumludur.

Köse ve arkadaşları neonatal hiperbilirubinemi ile kordon kanı albumin, prealbümin, total protein ve alfa-fetoprotein düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler, neonatal hiperbilirubineminin erken tanısı açısından prealbumini diğer parametrelerden daha önemli bir gösterge olarak

bulmuşlardır (19). Tan ve arkadaşları kordon kanı alfa-fetoprotein düzeyinin neonatal hiperbilirubinemi yönünden risk altında olan yenidoğanları belirlemede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (20).

Corchia ve arkadaşları kordon kanı seruloplazmin seviyesinin hepatik aktiviteyi alfa-fetoproteinden daha iyi gösterdiğini belirtip, hiperbilirubinemi için daha anlamlı bir gösterge olarak saptamışlardır (18).

Çalışmamızda, kordon kanı seruloplazmin düzeyleri nisbeten daha yüksek olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha hafif olduğu görülmektedir (Tablo 1). Kordon kanında saptanan seruloplazmin düzeyinin yenidoğanların ilk 4 günde maksimum bilirubin seviyesi ile negatif yönde, sağlam bir ilişki içinde olduğu bulundu ($p < 0.01$). Kordon kanındaki seruloplazmin değerinin düşüklüğü yenidoğanda daha yüksek bilirubin düzeyi ile beraberken, seruloplazminin daha yüksek bulunduğu durumlarda ise bilirubin düzeyleri daha düşük seyretmekte idi.

Sonuç olarak kordon kanı seruloplazmin düzeyinin hiperbilirubinemi gelişme riskinin saptanmasında prediktif bir ölçüt olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn and kernicterus. In: Behrman KE, Kliegman RM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996: 433-99.
2. Maisels MJ. Jaundice. In: Avery BG, Fletcher MA, Macdonald MG, eds. Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 630-726.
3. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. Pediatrics 1986; 78:837.

4. Cashore WJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, McMillan JA, Warshow JB, eds. Principles and Practice of Pediatrics. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 446-55.
5. Ackerman BD, Dyer GY, Leydorf MM. Hyperbilirubinemia in small premature infants. Pediatrics 1970; 45:918.
6. Gartner LM, Synder RN, Chabon RS, Bernstein J. Kernicterus. High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics 1970; 45:906.
7. Bernstein RB, Novy MJ, Piasecki GJ, Lester R, Jackson BT. Bilirubin metabolism in the fetus. J Clin Invest 1969; 48:1678.
8. Brown AK. Variations in the management of neonatal hyperbilirubinemia. Impact on our understanding of fetal and neonatal physiology. Bilirubin metabolism In the newborn. Birth Defects, Original Article Series 1970; 6:22.
9. Lathe GH, Walker M. The synthesis of bilirubin glucuronide in animal and human liver. Biochem J 1958; 70:705.
10. Gartner LM. Disorders of bilirubin metabolism. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993: 104-28.
- H. Hambidge KM. Trace elements in pediatric nutrition. Adv Pediatr 1977; 24:191-231.
12. Omene JA, Longe AC, Ihangbe JC. Decreased umbilical cord serum ceruloplasmin concentrations in infants with hyaline membrane disease. J Pediatr 1981; 99:136-40.
13. Özer G, Demirkıran S, Akkurt A. Normal çocuklarda serum seruloplazmin düzeyi. ÇÜ Tıp Fak Der 1986; 3:245-51.
14. Taneli N, Fadioğlu M, Anal Ö, Özkan H. Prematüre bebeklerde kordon kanı bakır ve seruloplazmin düzeyleri. Ege Üniv Tıp Fak Der 1989; 28 (2):803-06.
15. Hillman LS. Serial serum copper concentrations in premature and SGA infants during the first three months of life. J Pediatr 1981; 98: 305-08.
16. Hillman LS, Martin L, Fiore B. Effect of oral copper supplementation on serum copper and ceruloplasmin concentrations in premature infants. J Pediatr 1981; 98:311-3.
17. Lockitch G, Godolphin W, Pendray M, Riddell D, Ovigley G. Serum zinc, copper, retinal binding protein, prealbumin and ceruloplasmin concentrations in infants receiving intravenous zinc and copper supplementation. J Pediatr 1983; 102:304-8.
18. Corchia C, Balata A, Meloti GF, Soletta G. Absence of relationship between ceruloplasmin and carboxyhemoglobin in newborn infants with jaundice of unknown etiology. Early Human Develop 1994; 38(2):91-6.
19. Köse G, Taneli N, Kaya Ş, et al. Neonatal hiperbilirubinemide kordon kanı prealbumin, albumin, total protein, total bilirubin, alfa-fetoprotein değerleri. Türkiye Milli Pediatri Derneği XXXII. Kongresi Bildiri Özetleri, İstanbul, 1988.
20. Tan KK, Logonath A, Roy AC, Goh HH, Karim SM, Rotnam SS. Cord plasma alfa-fetoprotein values and neonatal jaundice. Pediatrics 1984; 74(6): 1065-8.
21. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L. Eilers-Walsman BL, Lipp R. The expanded New Ballard Score includes extremely premature infants and has been refined to improve accuracy in more mature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-23.
22. Velicangil S. Biyoloji, Tıp Ve Eczacılık Bilimlerinde İstatistik Metodları. İstanbul: Sermat Matbaası 1975: 62-95.
23. Odell GB, Storey GNB, Roserberg LA. Studies in kernicterus. III. The saturation of serum proteins with bilirubin during neonatal life and its relationship to brain damage at five years. J Pediatr 1970; 76: 12.
24. Thaler MM. Liver Function and Maturation in the Perinatal Period. In: Labenthal E, ed. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. New York: Raven Press, 1981: 177-84.
25. Fryer AA, Jones P, Strange R, Hume R, Bell JE. Plasma protein levels in normal human fetuses. 13 to 41 weeks' gestation. British Journal Of Obstetrics and Gynaecology 1993; 100:850-5.