

4. A clerical worker who was almost indignant at being questioned on asbestos fibre exposure, recalled 2 weeks later that he had worked for 6 months as a labourer laying road surfaces of asbestos mill tailings in the Northern Cape. He said: 'That was during the depression years, a time we have all tried to forget'.

5. The history of a manufacturing jeweller was particularly interesting. For 30 years she had worked at a workbench with a roll of asbestos textile from which she, from time to time, cut off a section. On this strip, when wetted, she placed the jewellery she was fashioning. Loose asbestos fell on her bench with each cutting.

There was also 1 patient with no satisfactory history of exposure to asbestos fibre, namely a carpenter who had spent 24 years in the wood-working trade. He claimed he had not worked with asbestos sheeting, only very occa-

sionally, and that, although he had always kept asbestos filling for screw holes on his workbench, he did not feel that this, or any other exposure, had been meaningful. He is therefore recorded as 'no significant exposure' in strict accordance with our previously stated standards of exposure.

REFERENCES

1. Lynch, K. M. and Smith, W. A. (1935): *Amer. J. Cancer*, **24**, 56.
2. Borow, M., Conston, A., Livornese, L. L. *et al.* (1967): *J. Amer. med. Ass.*, **201**, 93.
3. Doll, R. (1955): *Brit. J. industr. Med.*, **12**, 81.
4. Selikoff, I. J., Churg, J. and Hammond, E. C. (1964): *J. Amer. med. Ass.*, **188**, 22.
5. Edge, J. R. and Choudhury, S. L. (1978): *Thorax*, **33**, 26.
6. Baris, Y. I., Sahin, A. A., Ozesmi, M. *et al.* (1978): *Ibid.*, **33**, 181.
7. Wagner, J. C., Sleggs, C. A. and Marchand, P. (1960): *Brit. J. industr. Med.*, **17**, 260.
8. Wagner, J. C. (1965): *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **132**, 575.
9. Webster, I. (1973): *S. Afr. med. J.*, **47**, 165.

Alfa₁-Fetoproteïen in Neonatale Geelsug

CHRISTINA MALAN, P. R. DONALD, H. J. ODENDAAL, B. C. SHANLEY

SUMMARY

The relationship between the concentration of alpha₁-feto-protein (AFP) in cord blood and neonatal jaundice has been examined in 259 neonates. Cord blood AFP varies inversely with gestational age, as does the incidence of severe jaundice. Among babies born at term a higher mean AFP concentration in cord blood was found in the group which subsequently developed marked hyperbilirubin-aemia. On average, the full-term babies with a cord blood AFP level above 130 mg/l developed more pronounced jaundice than the rest. We conclude that cord blood AFP

concentrations reflect the maturity of the liver in both premature and full-term infants. It is a better criterion than the estimation of gestational period by physical examination of the baby.

S. Afr. med. J., **54**, 281 (1978).

Noudat hemolitiese geelsug van die pasgeborene weens Rh-onverenigbaarheid voorkom of beheer kan word deur moederlike immunisasie en goeie voorkeboortelike sorg, is prematuriteit die vernaamste oorsaak van ernstige neonatale geelsug.

Die belangrikste rede hiervoor is funksionele onvolwasenheid van die glukuroniel-transferase konjugasiestelsel in die lewer, maar dit kan in die individuele baba slegs geskat word volgens die duur van die swangerskap. Ons wou deur ander veranderlikes ondersoek wat verband hou met die normale differensiasie van die fetale lewer. Alfa₁-fetoproteïen (AFP) is teen die einde van die eerste trimester van swangerskap die vernaamste proteïen in die fetale serum en is afkomstig van die lewer. Daarna is daar 'n geleidelike daling in AFP-vlakke tot by geboorte, gevolg deur 'n vinnige daling tot volwasse-vlakke. Die sintese van albumien neem terselfdertyd toe. In hierdie artikel beskryf ons 'n ondersoek oor die AFP-bloedvlak by geboorte,

Departement Chemiese Patologie, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

CHRISTINA MALAN, M.B. CH.B., L.K.I.
B. C. SHANLEY, M.Sc., M.D., M.R.C. PATH.

Departement Pediatrie, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

P. R. DONALD, M.B. CH.B., D.C.H., M.R.C.P.

Departement Ginekologie en Verloskunde, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

H. J. ODENDAAL, M.B. CH.B., M.MED. (O. & G.), L.K.O.G., M.R.C.O.G., M.D.

Ontvangsdatum: 20 Maart 1978.

sowel as die verband tussen dié bloedvlak en die graad van neonatale ikterus.

PASIËNTE EN METODEDES

Ongeselekteerde, pasgebore Blanke babas, gebore in Tygerberg-hospitaal, is vir die ondersoek gebruik mits die moeder toestemming gegee het. AFP- en bilirubienbepalings is gedoen op naelstringbloed en op kapillêre monsters geneem ongeveer 2 en 4 dae na geboorte, en ook wanneer bilirubien om kliniese redes aangevra is.

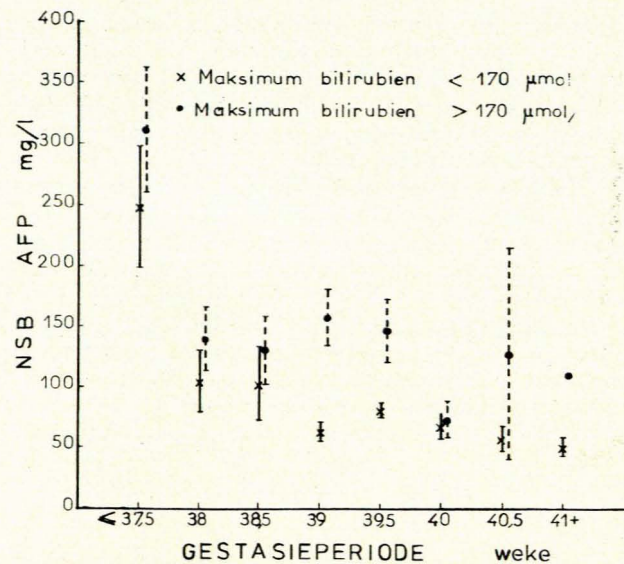
AFP-bepalings is gedoen m.b.v. radiale immunodiffusie volgens Mancini *et al.*¹ se tegniek (Behringwerke partigen plate). Die koëffisiënt van variansie van plaat tot plaat was 5,2%. Bilirubienbepalings is gedoen deur direkte spektrofotometrie volgens die metode van White *et al.*² Babas is vir die doel van hierdie studie in die 'ernstige geelsug'-groep geplaas as 'n bilirubien van hoër as 170 $\mu\text{mol/l}$ op enige stadium gedurende die eerste lewensweek gevind is. Hierdie groep is vergelyk met die babas by wie minstens 3 bilirubienbepalings waardes van minder as 170 $\mu\text{mol/l}$ aangedui het.

By elke baba is die gestasieperiode bepaal tot die naaste halwe week d.m.v. fisiese en neurologiese ondersoek, soos uitgewerk deur Dubowitz *et al.*³ Besonderhede is versamel aangaande faktore wat moontlik die ontstaan en verloop van geelsug en/of AFP-konsentrasies kan beïnvloed, bv. die gebruik van oksitosien, bloedgroepe, Wassermann-reaksie en kliniese verloop. Fetale nood is op grond van kardiografiese gediagnoseer of as daar by 1 of 5 minute na geboorte 'n Apgar-telling van 6 of minder was. Babas is beskou as klein-vir-datums indien hul gewig geval het onder die 10de persentiel, soos bepaal vir normale babas van dieselfde gestasieperiode. Daar was altesaam 259 babas, maar gegewens vir almal was nie volledig nie, 3 is uitgelaat weens kongenitale lues asook 24 by wie Rh-sensitisasie nie uitgesluit kon word nie.

Statistiese verwerking is gedoen m.b.v. 'n Hewlett-Packard model 2100A rekenaar. Vir vergelykings tussen gemiddeldes van groepe is die tweesydig Student *t*-toets gebruik. AFP-waardes in normale, voltydse pasgeborenes in ons reeks het 'n distribusie met opmerklike positiewe skeefheid getoon en dit is bekend dat bilirubien 'n soortgelyke distribusie toon. In hierdie gevalle is 'n logaritmiëse transformasie dus gedoen voor die *t*-toets. Vir vergelyking van insidensie is χ^2 met Yates se korreksie bereken.

RESULTATE

In die groep babas wat ernstige geelsug ontwikkel het, was die gemiddelde AFP 162 mg/l (standaardfout van die gemiddelde (SFG) = 14,8; $N = 49$), teenoor 81 mg/l (SFG = 5,9; $N = 117$) in die kontrolegroep, wat 'n statisties baie betekenisvolle verskil is ($P < 0,001$). Afb. 1 toon dat die babas met ernstige geelsug vir elke gegewe gestasieperiode 'n hoër gemiddelde AFP gehad het as die kontrolegroep. Die waardes was ook hoër in premature babas, maar waar die swangerskap 39 weke of langer geduur het, het die AFP-waardes vir die kontrolebabas 'n homogene groep gevorm. Om hierdie bekende effek van prematuriteit op AFP uit te skakel, is die res van die



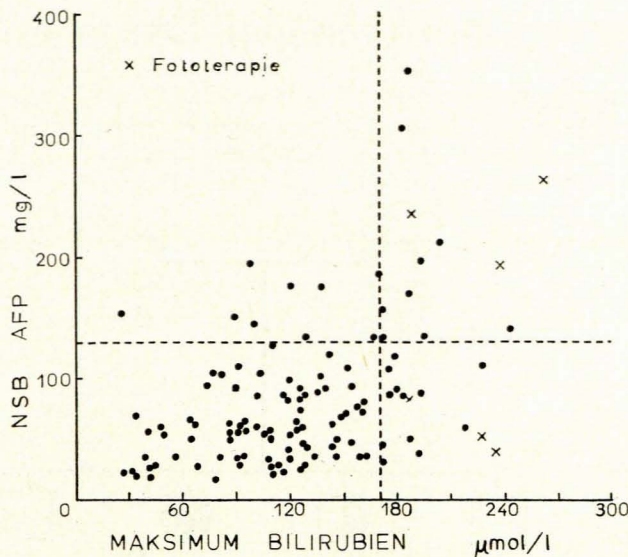
Afb. 1. Verband tussen alfa-fetoproteïen (AFP) in naelstringbloed (NSB) en gestasieperiode. (Gemiddelde \pm standaardfout van gemiddelde.)

ontledings beperk tot voltydse babas (39 weke gestasieperiode of langer).

Naelstringbloed AFP is in hierdie reeks nie betekenisvol beïnvloed deur geslag nie en die insidensie van ernstige geelsug was nie betekenisvol hoër in klein-vir-datums babas as in die res nie. AFP is ook nie beïnvloed deur fetale nood tydens kraam nie, maar die babas met fetale nood se gemiddelde maksimum bilirubien was betekenisvol hoër, nl. 152 $\mu\text{mol/l}$ (SFG = 10,9; $N = 19$), teenoor 122 $\mu\text{mol/l}$ (SFG = 5,0; $N = 107$) ($P < 0,02$), en die insidensie van 'n maksimum bilirubien bokant 170 $\mu\text{mol/l}$ was beduidend hoër ($P < 0,05$). Oksitosenoediening het geen betekenisvolle effek gehad op gemiddelde maksimum bilirubien of op die persentasie babas wat ernstige geelsug ontwikkel het of wat fototerapie benodig het nie. Dit het ook nie die naelstringbloed AFP of die verloop van die AFP-vlakke na geboorte verander nie.

In die babas van 39 weke en ouer, wat gekies is as voltydse groep vir ontleding, was die AFP vir dié met ernstige geelsug gemiddeld 137 mg/l (SFG = 16,6; $N = 27$) teenoor 69 mg/l (SFG = 4,2; $N = 88$) vir die kontroles — 'n verskil met 'n *P*-waarde van $< 0,001$. Die individuele babas se maksimum bilirubien is gekorreleer met AFP (Afb. 2). Die verband is weer te sien, alhoewel daar heelwat oorvleueling is. As die babas arbitrêr verdeel is op grond van 'n AFP-konsentrasie van minder as 130 mg/l, of groter as of gelyk aan hierdie waarde, dan was die maksimum bilirubien in lg. groep betekenisvol hoër (gemiddeld 166 $\mu\text{mol/l}$; SFG = 12,7; $N = 21$, teenoor gemiddeld 119 $\mu\text{mol/l}$; SFG 4,9; $N = 94$) ($P < 0,01$). In die hoër AFP-groep het 'n betekenisvol groter aantal babas 'n bilirubienkonsentrasie van hoër as 170 $\mu\text{mol/l}$ ontwikkel. As alle babas met fetale nood uitgesluit is, het die verskil in gemiddelde AFP en in gemiddelde maksimum bilirubien en insidensie van ernstige geelsug betekenisvol gebly.

Die AFP-konsentrasies van die tweede en derde bloedmonsters van elke baba, geneem op gemiddeld 45- en 91-



Afb. 2. Verband tussen alfa-fetoproteïen (AFP) in naelstringbloed (NSB) en die hoogste bilirubienvlak in individuele babas.

uur ouderdom, was aansienlik laer as die AFP-konsentrasies van naelstringbloed, maar het nog steeds 'n betekenisvolle verskil in AFP-vlakke getoon tussen die groep met ernstige geelsug en die kontrolegroep ($P < 0,001$ in beide gevalle).

BESPREKING

Die omgekeerde verhouding tussen gestasieperiode en AFP-vlakke in naelstringbloed is al herhaaldelik aangetoon,^{4,5} en is hier weer bevestig. Die algemeen bekende hoër voorkoms van ernstige neonatale geelsug in prematuriteit dui reeds op 'n verband tussen hoë AFP-vlakke en geelsug. Omdat ons soek na 'n metode om lewer-maturiteit fyner te beoordeel as wat tans moontlik is, is die verandering in AFP-konsentrasie in die pasgeborene verklar. Spesifieke invloede kan egter enigeen van die twee prosesse (AFP-produksie en selproliferasie) onafhanklik van die ander laat voorkom. Belanger *et al.*¹² voel dat dit nie hepatosietmitose is wat AFP-produksie verhoog nie, maar vermeerdering van 'n 'oorgangsel' in die lewer, wat lê tussen die stamsel en die volwasse hepatosiet, en wat verminder namate die fetus volwasseheid bereik.

AFP in naelstringbloed weerspieël dus lewer-maturiteit, en spesifiek die funksionele ontwikkeling van die glukuroniel-transferase ensiemstelsel. Dit geld vir die vergelyking tussen premature en voltydse babas, en ons ondersoek toon dat dit ook waar is in gevalle waar prematuriteit nie ter sprake kom nie. AFP-waardes gee dus in die pasgeborene 'n beter aanduiding van die lewer se funksionele vermoëns as die bepaling van gestasieperiode deur fisiese ondersoek van die baba.

Dit is ons voorreg om mev. A. van der Walt te bedank vir haar bekwame en konsensieuse tegniese werk en mev. E. C. Kriek vir hulp met die illustrasies. Graag sê ons ook dankie aan ons kollegas van die Departement Pediatrie wat gehelp het met bepaling van gestasieperiodes van babas, en aan die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad vir finansiële steun.

VERWYSINGS

- Mancini, G., Carbonara, O. en Heremans, J. F. (1965): *Immunochemistry*, **2**, 235.
- White, D., Haidar, G. A. en Reinhold, J. G. (1958): *Clin. Chem.*, **4**, 211.
- Dubowitz, L. M. S., Dubowitz, V. en Goldberg, C. (1970): *J. Pediat.*, **77**, 1.
- Norgaard-Pedersen, B. (1973): *Acta paediat. scand.*, **62**, 167.
- Bergstrand, C. G., Karlsson, B. W., Lindberg, I. *et al.* (1972): *Ibid.*, **61**, 128.
- Caballero, C., Vekemans, M., Lopez Del Campo, J. G. *et al.* (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **127**, 384.
- Chalmers, I., Campbell, H. en Turnbull, A. C. (1975): *Brit. med. J.*, **2**, 116.
- Beazley, J. M. en Alderman, B. (1975): *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, **82**, 265.
- Seppälä, M. en Ruoslahti, E. (1973): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **115**, 48.
- Norgaard-Pedersen, B. en Klebe, J. G. (1974): *Acta endocr. (Kbh.)*, **75**, suppl. 182, p. 81.
- Sell, S., Nichols, M., Becker, F. F. *et al.* (1974): *Cancer Res.*, **34**, 865.
- Belanger, L., Hamel, D., Lachance, L. *et al.* (1975): *Nature*, **256**, 657.

verander egter nie die positiewe bevindings in hierdie ondersoek nie. Die gevolgtrekking van Seppälä en Ruoslahti⁹ dat AFP in moederlike serum styg wanneer daar fetale nood of dood is, kan verklaar word op grond van vermeerderde lekkasie van AFP vanaf fetus na moeder waar daar verlies van placentale integriteit en funksie is.

Volgens ons gegewens is dit moontlik om, op grond van AFP-waardes in naelstringbloed, voltydse babas te verdeel in twee groepe waarvan die risiko vir ernstige neonatale geelsug hoër is in die groep met die hoogste AFP. Die verhoogde AFP-vlakke in babas van sommige diabetese, en die bevinding van 'n verhoogde neiging tot neonatale geelsug by babas van diabetese,¹⁰ pas hierby in. Die normale differensiasie en maturasie van die lewer voor en veral net na geboorte val saam met daling in AFP-konsentrasie in die bloed. Wanneer daar in volwassenes 'n primêre hepatoom ontwikkel, toon 'n groot persentasie van pasiënte 'n duidelike verhoging van AFP in die bloed, vermoedelik a.g.v. derepressie van AFP-sintese wat saamgaan met die morfologiese dedifferensiasie. Verhoging van AFP-produksie hou onder eksperimentele omstandighede gewoonlik tred met hepatosellulêre proliferasie.^{11,12} Die feit dat die lewer stadiger groei na geboorte as in die fetus mag dus die verandering in AFP-konsentrasie in die pasgeborene verklar. Spesifieke invloede kan egter enigeen van die twee prosesse (AFP-produksie en selproliferasie) onafhanklik van die ander laat voorkom. Belanger *et al.*¹² voel dat dit nie hepatosietmitose is wat AFP-produksie verhoog nie, maar vermeerdering van 'n 'oorgangsel' in die lewer, wat lê tussen die stamsel en die volwasse hepatosiet, en wat verminder namate die fetus volwasseheid bereik.

AFP in naelstringbloed weerspieël dus lewer-maturiteit, en spesifiek die funksionele ontwikkeling van die glukuroniel-transferase ensiemstelsel. Dit geld vir die vergelyking tussen premature en voltydse babas, en ons ondersoek toon dat dit ook waar is in gevalle waar prematuriteit nie ter sprake kom nie. AFP-waardes gee dus in die pasgeborene 'n beter aanduiding van die lewer se funksionele vermoëns as die bepaling van gestasieperiode deur fisiese ondersoek van die baba.