گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۸، دوره ۲۱، صفحه ۱۳۹-۱۳۵

تعیین مقادیر سرمی آلفا فیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان ترم متولد شده در بابل

یداله زاهدپاشا (MD)[۱]، احمد تمدنی (MD)[۱*]، موسی احمدپور کچو (MD)[۱]، سعید پور مقتدر (MD)[۱]

۱-مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

دریافت: ۹۷/۷/۲۸، اصلاح: ۹۷/۹/۲۶، پذیرش: ۹۷/۱۱/۱۴

خلاصه

سابقه وهدف: سطح سرمی آلفافیتوپروتئین (αFP) در بسیاری از تومورهای مادرزادی مثل ژرم سل، هپاتوبلاستوم و همچنین بیماری‌های کبدی و متابولیک در نوزادان بعنوان یک مارکر تشخیصی در حد بالاتر از نرمال می‌باشد. نوزادان نرمال نیز سطح سرمی آلفافیتوپروتئین بالاتر از دیگر سنین زندگی دارند لذا در تشخیص افتراقی این تداخل مهم است. در منابع معتبر، معیار سرم آلفافیتوپروتئین نرمال در نوزادان مربوط به کشورهای پیشرفته است که ممکن است در کشور ما متفاوت باشد. لذا این مطالعه به منظور تعیین مقادیر سرمی آلفا فیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان ترم متولد شده در بابل و مقایسه آن در دو جنس انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰۰ نوزاد ترم (۴۲-۳۷ هفته) متولد شده در بیمارستان‌های شهرستان بابل که معاینه فیزیکی آنها نرمال بود، انجام شد. در بدو تولد انتخاب ۵ میلی لیتر خون بندناف از آنها گرفته شد و نمونه ها جهت اندازه‌گیری آلفافیتوپروتئین به آزمایشگاه ارسال گردید. سطح سرمی آلفافیتوپروتئین به روش الیزا اندازه‌گیری و در دو جنس مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی آلفافیتوپروتئین ng/ml ۷۶۵۷۱/۲۰±۳۵۲۴۸/۳۲ (بین ng/ml ۱۶۰۰۰۰-۲۳۰۰) بود. میانگین در پسران بیشتر از دختران بود (۸۰۵۴۸/۸۱±۳۶۹۵۰/۳۳ng/ml در مقابل ng/ml ۷۳۶۹۰/۸۶±۳۳۷۳۵/۰۶) که اختلاف آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی آلفافیتوپروتئین در نوزادان متولد شده در شهر بابل نسبتا بالا می باشد و همچنین در پسران بیشتر از دختران می باشد.

واژه‌هایکلیدی: آلفافیتوپروتئین، نوزادان، خون بندناف.

مقدمه

آلفافیتوپروتئین، پروتئینی است که در انسان توسط ژن αFP تولید می شود و به نظر می رسد آلفافیتوپروتئین در جنین، مشابه آلبومین سرم بوده و ژن هر دو پروتئین بر روی کروموزوم ۴ قرار دارد. این پروتئین در فرم های مونوری، دیمری و تریمری دیده می شود و با مس، نیکل، اسیدهای چرب و بیلیروبین باند می شود. وزن مولکولی ۷۵۰۰۰-۶۱۰۰۰ دالتون می باشد. و یک آلفا گلوبولین تک رشته ای حاوی ۵۹۰ اسیدآمینه بوده و توالی آن شناخته شده است. این گلیکوپروتئین همچنین دارای ۳/۴ درصد کربوهیدرات می باشد (۱). خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آن به آلبومین شباهت دارد و در سایر پستانداران نیز دیده می شود (۲). آلفافیتوپروتئین انسانی خیلی زود در دوره جنینی ظاهر می شود و در هفته چهارم جنینی قابل شناسایی است. غلظت آلفافیتوپروتئین سرم به سرعت افزایش پیدا می کند تا در هفته ۱۴ جنینی به حداکثر مقدار خود می رسد و سپس به مرور کاهش پیدا می‌کند (۴و۳). آلفافیتوپروتئین در جنین در حال تکامل توسط کیسه زرده و کبد جنین با مقادیر مساوی تولید می شود. در هفته ۱۳ کیسه زرده دژنره گردیده و کبد جنین محل اصلی تولید آلفافیتوپروتئین می شود (۵و۲). تولید آلفافیتوپروتئین بعد از زایمان متوقف می گردد (۶). این نتایج با افزایش سن به سرعت کاهش یافته و به مقدار کمتر از ng/ml ۱۰ در پایان سال اول عمر می رسد (۷و۵). متابولیسم آلفافیتوپروتئین شناخته شده نیست، اما بعد از زایمان نیمه عمر آن حدود ۵ روز تخمین زده می شود (۸و۷و۱). نقش بیولوژیک آلفافیتوپروتئین هنوز تعریف نشده، اما به دلیل شباهت بیوشیمیایی آن به آلبومین، تصور می شود که آلفافیتوپروتئین می تواند یک پروتئین حامل باشد یا حتی در متابولیسم بیلیروبین نقش داشته باشد (۹). ممکن است بتوان نقش Immunoregulator (تنظیم کننده سیستم ایمنی) را در طول بارداری برای آن مطرح کرد (۱۰و۷و۶). برخلاف نامشخص بودن عمل بیولوژیک آن، آلفافیتوپروتئین کاربردهای تشخیصی دارد. سطح افزایش یافته سرمی آلفافیتوپروتئین در تعدادی از تومورها مثل کارسینوم هپاتوسلولار، هپاتوبلاستوما و ژرم سل تومورها (تومور کیسه زرده، کارسینوم های امبریونال و تراتوم های بدخیم) دیده می شود (۸و۷). همچنین سطح افزایش یافته آلفافیتوپروتئین در بیماری های کبدی مثل هپاتیت نوزادی، آترزی صفراوی، سیروز هندی کودکان و تیروزینمی و همچنین در نقایص سیستم عصبی جنینی و امفالوسل نیز وجود دارد (۵و۳). با توجه به اینکه سطح آلفافتوپروتئین سرم در نوزاد تازه متولد شده بسیار بالاتر از دیگر سنین می‌باشد و همچنین در بعضی از مواقع مثل تومورهای مادزادی ژرم سل و هپاتوبلاستوم و بعضی دیگر از بیماری های کبدی و بعضی از بیماری های کروموزومی در نوزادان تازه متولد شده نیز سطح سرمی آلفافیتوپروتئین سرم افزایش

▣این مقاله حاصل پایان نامه سعید پورمقتدر دانشجوی دستیاری اطفال و طرح تحقیقاتی به شماره ۴۴ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر احمد تمدنی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان. تلفن: ۰۱۱-۳۲۱۹۹۵۹۶
E-mail:drtamaddoni@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.22.7]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.135]

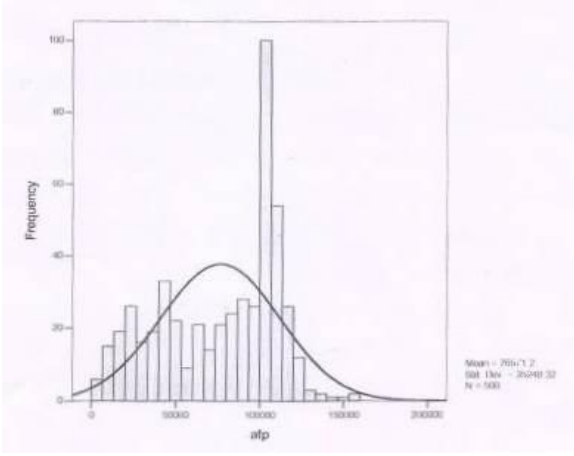
می یابد. سطح سرمی آلفا فتوپروتئین در نوزادان کشور ما ممکن است با رفرنس‌های جهانی اختلاف داشته باشد. لذا این مطالعه به منظور تعیین مقادیر سرمی آلفا فیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان ترم متولد شده در بابل و مقایسه آن در دو جنس انجام شد.

مواد و روش‌ها

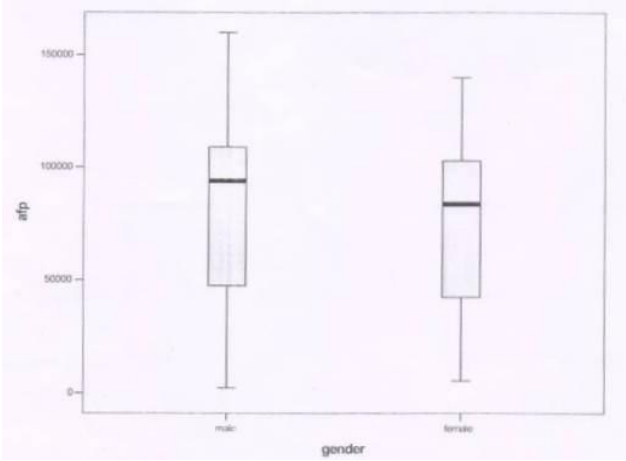
این مطالعه پس از تصویب در کمیته خلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد MUBABOL.REC.۱۳۸۷.۲ بر روی ۵۰۰ نوزاد متولد شده ترم (۴۲-۳۷ هفته) در بیمارستان های شهرستان بابل، انجام شد و بعد از اخذ رضایت کتبی از والدین مقدار ۵ میلی لیتر خون هنگام تولد از نوزاد گرفته شد و برای تعیین مقادیر آلفافیتوپروتئین سرم به آزمایشگاه ارسال گردید. تمام موارد از نظر وجود بیماری‌هایی که سبب افزایش آلفافیتوپروتئین می‌شود مثل وجود تومورها و بیماری‌های متابولیک و بیماری های کبدی از نظر کلینیکی و پاراکلینیکی پس از تشخیص براساس شرح حال و معاینه بالینی از مطالعه حذف شدند. جهت اندازه گیری آزمایشگاهی آلفافیتوپروتئین از کیت پادتن علم ساخت ایران با روش الیزا استفاده شد. سپس سطح آلفافیتوپروتئین محاسبه و در دو جنس مورد مقایسه قرار گرفت. داده ها پس از کدگذاری وارد نسخه ۱۶ نرم افزار آماری SPSS شده و سپس با استفاده از آزمون Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و $p<۰/۰۵$ معنی دار درنظر گرفته شد.

یافته ها

از نوزادان مورد بررسی ۲۱۰ نفر (۴۲ درصد) پسر و ۲۹۰ نفر (۵۸ درصد) دختر بودند. کمترین مقدار آلفافیتوپروتئین ng/ml ۲۳۰۰ و بیشترین مقدار آن ng/ml ۱۶۰۰۰۰ بود. میانگین سطح آلفافیتوپروتئین در پسران ng/ml ۸۰۵۴۸/۸۱±۳۶۹۵۰/۳۳ و در دختران ng/ml ۷۳۶۹۰/۸۶±۳۳۷۳۵/۰۶ بود که در پسران بیشتر از دختران بوده است (p=۰/۰۰۲). مقایسه میانگین سطح آلفافیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان و در دو جنس در نمودار ۱و ۲ آمده است.



نمودار ۱. توزیع فراوانی مقادیر سرمی آلفافیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان متولد شده در بابل



نمودار ۲. مقایسه میانگین سطح آلفافیتوپروتئین در دو جنس

بحث و نتیجه گیری

براساس نتایج حاصل از این مطالعه کمترین مقدار آلفافیتوپروتئین ng/ml ۲۳۰۰ و بیشترین مقدار آن ng/ml ۱۶۰۰۰۰ با میانگین ng/ml ۷۶۵۷۱/۲۰±۳۵۲۴۸/۳۲ بود. نتایج این مطالعه نشان می دهد که سطح سرم آلفا فتوپروتئین تحت مطالعه بیشتر از سطح سرمی آلفا فتوپروتئین حاصل از مطالعات مشابه در نوزادان سایر کشورها بوده است. در مطالعه Blohm و همکارانش (۱۱) میانگین آلفافیتوپروتئین هنگام تولد در نوزادان ترم ng/ml ۴۱۶۸۷ بود که نسبت به مطالعه ما تفاوت زیادی دارد. اما در مطالعه Bader و همکارانش (۱۲) که خون بندناف ۲۶۰ نوزاد ترم و نزدیک ترم با وزن تولد بیش از ۱۷۰۰ گرم در هنگام تولد گرفته شد، میانگین سطوح آلفافیتوپروتئین µg/ml ۶۱/۶±۴۴/۸ (بین µg/ml ۱۴۶/۵-۱۵/۷) بود.

در این مطالعه سطح آلفافیتوپروتئین بین µg/ml ۱۵/۷ و µg/ml ۱۴۶/۵ بود. میانگین آلفافیتوپروتئین در این مطالعه به مطالعه ما نزدیک تر است اما باید توجه داشت که در مطالعه مذکور نوزادان نزدیک به ترم نیز وارد مطالعه شدند و با توجه به اینکه سطح آلفافیتوپروتئین در نوزادان پره ترم نسبت به نوزاد ترم هنگام تولد ۱۰ برابر بیشتر است (۱۳). بالاتر بودن این میانگین نسبت به سایر مطالعات و نزدیک بودن آن به نتیجه مطالعه ما، قابل تأمل است. در مطالعه ما، میانگین سطح آلفافیتوپروتئین در پسران ng/ml ۸۰۵۴۸/۸۱±۳۶۹۵۰/۳۳ و در دختران ng/ml ۷۳۶۹۰/۸۶±۳۳۷۳۵/۰۶ بود که در پسران بیشتر از دختران بوده است که از نظر آماری اختلاف معنی داری داشت. همانند مطالعه ما در مطالعه Lee و همکارانش در تایوان، سطح آلفافیتوپروتئین در پسرها بیشتر بود (۱۴). در مطالعه Obiekwe نیز سطح آلفافیتوپروتئین شریان و ورید جفت به طور معنی داری در نوزادان پسر بیشتر از دختر بوده است (۱۵). اما در مطالعه Bader و همکارانش، سطح سرمی آلفافیتوپروتئین رابطه معنی داری با جنس نداشت (۱۲).

در انسان سطوح آلفافیتوپروتئین به تدریج پس از تولد کاهش می یابد تا اینکه بعد از ۸ تا ۱۲ ماه به اندازه سطح آن در بالغین می رسد. سطح نرمال آلفافیتوپروتئین، پایین ولی قابل اندازه گیری است اگرچه این پروتئین هیچ نقش شناخته شده ای در انسان بالغ ندارد. در جنین های طبیعی، آلفافیتوپروتئین به هورمون استرادیول باند می‌گردد. آلفافیتوپروتئین در خون یا مایع آمنیوتیک زنان باردار، جهت غربالگری نقایص تکاملی اندازه گیری می شود. این پروتئین در نقایص لوله عصبی و امفالوسل

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.22.7]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.135]

افزایش و در سندرم داون کاهش می یابد. همچنین آلفافیتوپروتئین در سایر افراد جهت تشخیص برخی از تومورها بخصوص هپاتوسلولار کارسینوما و هپاتوبلاستوما و تومورهای سینوس اندودرم و بطور کلی تومورهای ژرم سل اندازه گیری می‌شود (۱۸-۱۶). بنابراین دانستن میزان طبیعی این پروتئین در انسان جهت تعیین معیاری تشخیصی حائز اهمیت است.

براین اساس با توجه به اینکه در کتاب‌های رفرنس سطح سرمی آلفافیتوپروتئین در کشورهای پیشرفته ممکن است با سطح آن در کشور ما متفاوت باشد این مطالعه جهت استاندارد کردن سطح سرمی آلفافیتوپروتئین در کشور ما و مقایسه با استانداردهای جهانی انجام گردید و براساس نتایج حاصل از آن مشخص گردید که سطح آن در کشور ما از میزان ارائه شده در سایر رفرنس ها بیشتر است. لذا انجام مطالعات تکمیلی جهت بررسی سطح آلفافیتوپروتیئن در دیگر نقاط کشور و انجام متاآنالیزی در ایران با جمع‌آوری نتایج این مطالعات، جهت تعیین میانگین قابل اعتمادتر پیشنهاد می گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت حمایت مالی از این تحقیق و از خانم فائزه آقاجانپور، ساجده حاجی پور و فاطمه الماسی کارشناسان مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان، جهت آماده سازی مقاله، تقدیر و تشکر می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.22.7]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.135]

Serum αFP Level in Cord Blood of Full Term Neonates Born in Babol City

Y. Zahedpasha (MD)[1], A. Tamaddoni (MD)*[1], M. Ahmadpour-Kacho (MD)[1], S. Pourmoghtader (MD)[1]

1.Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 21; 2019; PP: 135-9

Received: Oct 20th 2018, Revised: Dec 17th 2018, Accepted: Feb 3rd 2019.

ABSTRACT

BACKGROUNDANDOBJECTIVE: Serum alpha-fetoprotein (αFP) level is considered as a diagnostic marker is higher than normal in many congenital tumors such as germ cell, hepatoblastoma, as well as liver and metabolic diseases in neonates. Normal neonates also have a higher level of alpha-fetoprotein than others, so it is important to diagnose this interference. In valid sources, the normal serum alpha-fetoprotein level in infants is related to advanced countries, which may vary in our country. Therefore, this study was conducted to determine the serum levels of alpha-fetoprotein in the umbilical cord blood of term neonates born in Babol and to compare them in two genders.

METHODS: This cross-sectional study was performed on 500 neonates (37-42 weeks) born in hospitals in Babol city where physical examination was normal. At birth, 5 ml of umbilical cord blood was taken and samples were sent to the lab for measurement of alpha-fetoprotein. Serum alpha-fetoprotein level was measured by ELISA method and was compared in two genders.

FINDINGS: Mean serum α FP levels was 76.57±35.25 ng/ml (range 2.3-160) and it was significantly higher in males (80.54±36.95 vs. 73.69±33.73 ng/ml) which was statistically significant (p=0.002).

CONCLUSION: The results of this study showed that the level of alpha-fetoprotein in neonates born in Babol is relatively high and also in males is more than females.

KEY WORDS: *Alfa-fetoprotein, Newborn, Umbilical Cord Blood*.

Pleasecitethisarticleasfollows:

Zahedpasha Y, Tamaddoni A, Ahmadpour-Kacho M, Pourmoghtader S. Serum αFP Level in Cord Blood of Full Term Neonates Born in Babol City. J Babol Univ Med Sci. 2019; 21: 135-9.

* **Corresponding Author: A. Tamaddoni (MD)**
Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children's Hospital, Amirkola, Mazandaran, I.R.Iran
Tel: +98 11 32346963
E-mail: drtamaddoni@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.22.7]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.135]

References

1.Caballero C, Vekemans M, Lopez del Campo JG, Robyn C. Serum alpha-fetoprotein in adults, in woman during pregnancy, in in children at birth, and during the first week of life: a sex difference. Am J Obstet Gynecol. 1977; 127(4):384-9.

2.Bergstrand CG. Alpha-fetoprotein in pediatric. Acta Paediatr Scand. 1986; 75(1):1-9.

3.Obiekwe BC, Malek N, Kitau MJ, Chard T. Maternal and fetal Alphafetoprotein (AFP) Levels at term. Relation to sex, weight and gestation of the infant. Acta Obsstet Gynecol Scand. 1985; 64(3):251-3.

4.Fryer AA, Jones P, Strange R, Hume R, Bell JE. Plasma Protein level in normal human fetuses: 13 to 41 weeks gestation. Br J obstetGyneconal. 1993; 100(9):850-5.

5.Blair JI, Carachil R, Gupta R, Sim FG, McAllister EJ, Weston R. Plasma Alphafetoprotein reference ranges in infancy: effect of prematurity. Arch Dis Child. 1987; 62(4):362-9.

6.Karisson BW, Bergstrand CG Ekelund H, Lindberg T. Postnatal changees of Alphafetoprotein, albumin and total protein in human serum. Acta Paediatr Scand. 1972; 61(2):133-9.

7.Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, Kaneko M, Shiraki K, Ohmi K. Evaluation of alphafetoprotein in early infancy. J Pediatr Surg. 1978; 13(2):155-62.

8.Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alphafetoprotein (AFP) levels in normal infants. Pediatr Res. 1981; 15(1):50-2.

9.Ikonen RS, Lindgren J, Niemi E, Sorto AE, Seppala M, Ruoslahti E. Alpha fetoprotein levels in neonatal hyperbilirubinaemia. Acta Pediatr Scand. 1980; 69(1):59-63.

10.Polberger SK, Fex G, Raiha NC. Concentration of twelve plasma proteins at birth in very low birthweight and in term infants. Acta Pediatr Scand. 1990; 79(8-9):729-36.

11.Blohm ME, Vesterling- Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. Pediatr Hematol Oncol. 1998;15(2):135-42.

12.Bader D, Riskin A, Vafsi O, Tamir A, Peskin B, Israel N, et al. Alphafetoprotein in the early neonatal period a large study and review of the literature. Clin Chim Acta. 2004; 349(1-2):15-23.

13.Lahdenne P, Kuusela P, Siimes MA, Rnnholm KA, Salmenper L, Heikinheimo M. Biphasic reduction and concanavalin A binding properties of serum alphafetoprotein in preterm and term infants. J Pediatr. 1991; 118(2):272-6.

14.Lee PI, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Serum alphafetoprotein levels in normal infants: a reappraisal of regression analysis and sex difference. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1989; 8(1):19-25.

15.Objekwe BC, Malek N, Kitau MJ, Chard T. Maternal and fetal alphafetoprotein (AFP) levels at term. Relation to sex, weight and gestation of the infant. Acte Obstet Gynecol Scand. 1985; 64(3):251-3.

16.Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. Transl Pediatr. 2014;3(4):293-9.

17.Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et.al. Hepatocellular carcinoma: a review. J Hepatocell Carcinoma. 2016;3: 41–53

18.Lange S, Livasy Ch, Tait DL. Endodermal sinus tumor of the ovary in an 86 year old woman. Gynecol Oncol Rep. 2012;2(2):65-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.22.7]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.135]