

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

یداله زاهدپاشا (MD)^۱، احمد تمدنی (MD)^{۲*}، 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 و هدف: سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین (α FP) 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 می باشد. نوزادان نرمال نیز سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین بالاتر از دیگر سنین زندگی دارند لذا در تشخیص افتراقی این تداخل مهم است. در منابع معتبر، معیار سرم آلفا فیتوپروتئین 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 روش ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰۰ نوزاد ترم (۳۷-۴۲ هفته) متولد شده در بیمارستان های 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 اندازه گیری آلفا فیتوپروتئین به آزمایشگاه ارسال گردید. سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین به روش الیزا اندازه گیری و در دو جنس مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین $76571/20 \pm 35248/32$ ng/ml (بین $16000-23000$ ng/ml) بود. میانگین در پسران بیشتر از دختران بود ($80548/81 \pm 32695/33$ ng/ml) که مقابل $73690/86 \pm 33735/06$ ng/ml که اختلاف آماری معنی دار بود ($p=0/002$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین در نوزادان متولد شده در شهر بابل نسبتا بالا می باشد و همچنین در پسران بیشتر از دختران می باشد. **واژه های کلیدی:** آلفا فیتوپروتئین، نوزادان، خون بندناف.

مقدمه

آلفا فیتوپروتئین، پروتئینی است که در انسان توسط ژن α FP تولید می شود و به نظر می رسد آلفا فیتوپروتئین در جنین، مشابه آلبومین سرم بوده و ژن هر دو پروتئین بر روی کروموزوم ۴ قرار دارد. این پروتئین در فرم های مونومری، دیمری و تریمری دیده می شود و با مس، نیکل، اسیدهای چرب و بیلروبین باند می شود. وزن مولکولی $75000-61000$ دالتون می باشد. و یک آلفا گلوبولین تک رشته ای حاوی ۵۹۰ اسید آمینه 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). آلفا فیتوپروتئین انسانی خیلی زود در دوره جنینی ظاهر می شود و در هفته چهارم جنینی قابل شناسایی است. غلظت آلفا فیتوپروتئین سرم به سرعت افزایش پیدا می کند تا در هفته ۱۴ جنینی به حداکثر مقدار خود می رسد و سپس به مرور کاهش پیدا می کند (۳ و ۴). آلفا فیتوپروتئین در جنین در حال تکامل توسط کیسه زرده و کبد جنین با مقادیر مساوی تولید می شود. در هفته ۱۳ کیسه زرده دژره گردیده و کبد جنین محل اصلی تولید آلفا فیتوپروتئین می شود (۵ و ۶). تولید آلفا فیتوپروتئین بعد از زایمان متوقف می گردد (۶). این نتایج با افزایش سن به سرعت کاهش یافته و به مقدار کمتر از 10 ng/ml در پایان سال اول عمر می رسد (۷ و ۸). متابولیسم

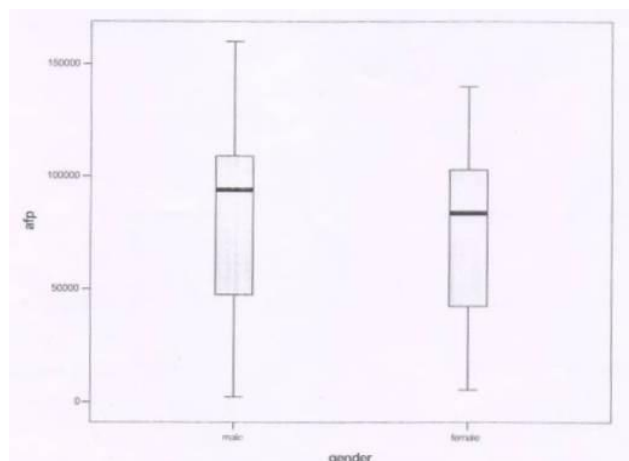
آلفا فیتوپروتئین شناخته شده نیست، اما بعد از زایمان نیمه عمر آن حدود ۵ روز تخمین زده می شود (۹ و ۱۰). نقش بیولوژیک آلفا فیتوپروتئین هنوز تعریف نشده، اما به دلیل شباهت بیوشیمیایی آن به آلبومین، تصور می شود که آلفا فیتوپروتئین می تواند یک پروتئین حامل باشد یا حتی در متابولیسم بیلروبین نقش داشته باشد (۹). ممکن است بتوان نقش Immunoregulator (تنظیم کننده سیستم ایمنی) را در طول بارداری برای آن مطرح کرد (۱۰ و ۱۱). برخلاف نامشخص بودن عمل بیولوژیک آن، آلفا فیتوپروتئین کاربردهای تشخیصی دارد. سطح افزایش یافته سرمی آلفا فیتوپروتئین در تعدادی از تومورها مثل کارسینوم هپاتوبلاستولار، هپاتوبلاستوما و ژرم سل تومورها (تومور کیسه زرده، کارسینوم های امبریونال و تراتوم های بدخیم) دیده می شود (۷ و ۸). همچنین سطح افزایش یافته آلفا فیتوپروتئین 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 (۵ و ۳). با توجه به اینکه سطح آلفا فیتوپروتئین سرم در نوزاد تازه متولد شده بسیار بالاتر از دیگر سنین می باشد و همچنین در بعضی از مواقع مثل تومورهای مادرزادی 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 آلفا فیتوپروتئین 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



نمودار ۲. مقایسه میانگین سطح آلفا فیتوپروتئین در دو جنس

بحث و نتیجه گیری

براساس نتایج حاصل از این مطالعه کمترین مقدار آلفا فیتوپروتئین ng/ml ۲۳۰۰ و بیشترین مقدار آن ng/ml ۱۶۰۰۰۰ با میانگین ng/ml $76571/20 \pm 35248/32$ بود. نتایج این مطالعه نشان می دهد که سطح سرم آلفا فیتوپروتئین تحت مطالعه بیشتر از سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین حاصل از مطالعات مشابه در نوزادان سایر کشورها بوده است. در مطالعه Blohm و همکارانش (۱۱) میانگین آلفا فیتوپروتئین 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 آلفا فیتوپروتئین $\mu\text{g/ml}$ $61/6 \pm 44/8$ (بین $\mu\text{g/ml}$ ۱۴۶/۵-۱۵/۷) بود.

در این مطالعه سطح آلفا فیتوپروتئین بین $\mu\text{g/ml}$ ۱۵/۷ و $\mu\text{g/ml}$ ۱۴۶/۵ بود. میانگین آلفا فیتوپروتئین 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 آلفا فیتوپروتئین 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 آلفا فیتوپروتئین در پسران ng/ml $80548/81 \pm 36950/33$ و در دختران ng/ml $73690/86 \pm 33735/06$ 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 آلفا فیتوپروتئین در پسران بیشتر بود (۱۴). در مطالعه Obiekwe نیز سطح آلفا فیتوپروتئین 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 آلفا فیتوپروتئین رابطه معنی داری با جنس نداشت (۱۲).

در انسان سطوح آلفا فیتوپروتئین 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 آلفا فیتوپروتئین، پایین ولی قابل اندازه گیری است اگرچه این پروتئین هیچ نقش شناخته شده ای در انسان بالغ ندارد. در جنین های طبیعی، آلفا فیتوپروتئین به هورمون استرادیول باند می گردد. آلفا فیتوپروتئین در خون یا مایع آمنیوتیک زنان باردار، جهت غربالگری نقایص تکاملی اندازه گیری می شود. این پروتئین در نقایص لوله عصبی و امفالوسل

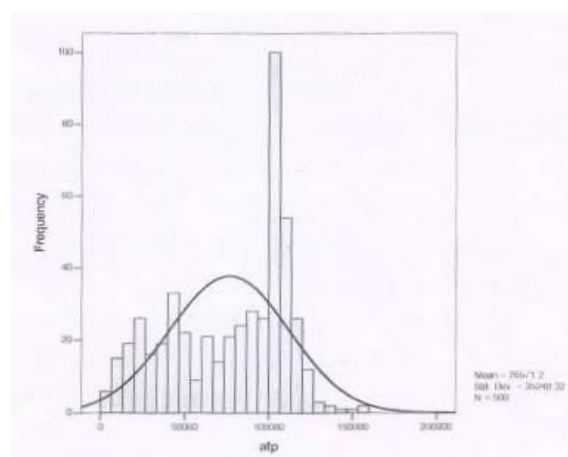
می یابد. سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین در نوزادان کشور ما ممکن است با رفرنس های جهانی اختلاف داشته باشد. لذا این مطالعه به منظور تعیین مقادیر سرمی آلفا فیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان ترم متولد شده در بابل و مقایسه آن در دو جنس انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد MUBABOL.REC.۱۳۸۷.۲ بر روی ۵۰۰ نوزاد متولد شده ترم (۳۷-۴۲ 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 آلفا فیتوپروتئین سرم به آزمایشگاه ارسال گردید. تمام موارد از نظر وجود بیماری هایی که سبب افزایش آلفا فیتوپروتئین می شود مثل وجود تومورها و بیماری های 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 آلفا فیتوپروتئین از کیت پادتن علم ساخت ایران با روش الیزا استفاده شد. سپس سطح آلفا فیتوپروتئین 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 $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از نوزادان مورد بررسی ۲۱۰ نفر (۴۲ درصد) پسر و ۲۹۰ نفر (۵۸ درصد) دختر بودند. کمترین مقدار آلفا فیتوپروتئین ng/ml ۲۳۰۰ و بیشترین مقدار آن ng/ml ۱۶۰۰۰۰ بود. میانگین سطح آلفا فیتوپروتئین در پسران ng/ml $80548/81 \pm 36950/33$ و در دختران ng/ml $73690/86 \pm 33735/06$ بود که در پسران بیشتر از دختران بوده است ($p = 0/002$). مقایسه میانگین سطح آلفا فیتوپروتئین در خون بندناف نوزادان و در دو جنس در نمودار ۱ و ۲ آمده است.



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

مطالعات تکمیلی جهت بررسی سطح آلفافیتوپروتئین در دیگر نقاط کشور و انجام متاآنالیزی در ایران با جمع‌آوری نتایج این مطالعات، جهت تعیین میانگین قابل اعتمادتر پیشنهاد می‌گردد.

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.

افزایش و در سندرم داون کاهش می‌یابد. 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 (۱۶-۱۸). 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

Serum α FP 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 (α FP) 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.*

Please cite this article as follows:

Zahedpasha Y, Tamaddoni A, Ahmadpour-Kacho M, Pourmoghtader S. Serum α FP 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

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.Karissom 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 concavalin 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.