

بررسی سطح آلفا - فتوپروتئین سرم در بیماران مبتلا به تهدید به سقط در مقایسه با گروه کنترل

دکتر ستاره اخوان^۱

چکیده

- **مقدمه:** آلفا فتوپروتئین (AFP) گلیکوپروتئینی است که در اوایل حاملگی از کیسه زرده تولید شده و در اواخر حاملگی توسط دستگاه گوارش و کبد جنین ساخته می‌شود. این ماده در سرم جنین جریان یافته و وارد ادرار جنین و مایع آمنیون می‌گردد. این مطالعه با هدف تعیین عوامل مرتبط با آنومالی‌های جنینی در تهدید به سقط و لزوم اندازه‌گیری α -فتوپروتئین در سرم مادر انجام شد.
- **مواد و روشها:** مطالعه از نوع همگروهی بوده و گروه مورد شامل یکصد مورد بیمار دچار خونریزی واژینال تریمستراول بود که در طی سالهای ۸۲-۱۳۸۱ به کلینیک تخصصی بیمارستان بعثت سنجندج مراجعه نمودند. به ازای هر بیمار، یک نفر بدون خونریزی به صورت همسان انتخاب شد. سطح آلفا فتوپروتئین در هر دو گروه در هفته ۱۶ و ۱۸ حاملگی اندازه‌گیری شد و داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS.win مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.
- **یافته‌ها:** نتایج این مطالعه نشان داد که در گروه دارای خونریزی نسبت به گروه کنترل میزان آلفا فتوپروتئین در هفته ۱۶ افزایش پیدا کرده و این حالت فزاینده در هفته ۱۸ به مراتب نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است ($p < 0/001$).
- **نتیجه‌گیری:** با توجه به مطالب فوق می‌توان نتیجه‌گیری کرد که افزایش AFP در بیماران مبتلا به تهدید سقط در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بوده و این می‌تواند بیانگر وجود احتمالی آنومالی جنین باشد که لازم است با بررسیهای تکمیلی تشخیص داده شود.
- **واژه‌های کلیدی:** آلفا فتوپروتئین، تهدید به سقط، آنومالی جنین

۱- استادیار گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بیمارستان بعثت، سنجندج،

مقدمه

آلفا فتوپروتئین (AFP) گلیکوپروتئینی است که در اوایل بارداری توسط کیسه زرده و در اواخر حاملگی توسط دستگاه گوارش و کبد جنین تولید می‌گردد (۱-۴).

این ماده در سرم جنین جریان می‌یابد و سپس وارد ادرار جنین و مایع آمنیون گشته لذا قابل ارزیابی در سرم جنین و مایع آمنیون می‌باشد (۴-۱) ولی عملکرد اصلی آن ناشناخته است (۱).

وجود مقادیر قابل ملاحظه این ماده در خون بچه‌ها و افراد غیر حامله غیر طبیعی و پاتولوژیک محسوب شده و می‌تواند نشانه وجود بدخیمی باشد. (۳)

غلظت AFP تقریباً به صورت مداوم در سرم جنین و مایع آمنیون تا هفته ۱۳ حاملگی افزایش یافته و سپس سریعاً افت می‌کند. این ماده از طریق انتشار از پرده‌های جنین، وارد گردش خون مادر می‌گردد و از هفته ۱۲ حاملگی به بعد میزان آن در سرم مادر بطور مداوم بالا رفته و در غالب اختلالات جنینی سطح آن در سرم مادر افزایش می‌یابد. (۱-۴)

اولین مطالعات آینده‌نگر برای غربالگری AFP سرم مادر در ۱۹۷۷ در انگلستان اجرا شد (۱) و سپس غربالگری از نظر نقایص لوله عصبی و سایر آنومالی‌های جنینی توسط عده‌ای دیگر در اروپا و ایالات متحده و کشورهای دیگر انجام گرفت (۹-۳، ۱).

غربالگری سرم مادر معمولاً در هفته‌های ۱۵ تا ۲۲ حاملگی صورت می‌گیرد ولی بیشترین حساسیت آن در هفته ۱۶ تا ۱۸ حاملگی می‌باشد. (۱،۳،۴)

میزان AFP تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد که عبارتند از: سن مادر، نژاد، وزن، دیابت، تعداد جنین‌ها، سن حاملگی (۴-۱) بررسی‌های اخیر در مورد نقش جنسیت جنین در غربالگری AFP مایع آمنیون صورت گرفته و نشان دهنده آن بوده که مقدار AFP در جنین جنس مؤنث بیشتر از جنین مذکر می‌باشد (۸). همچنین نشان داده شده که غربالگری AFP در تشخیص هیپوتیروئیدسم مادرزادی بسیار کمک‌کننده است (۷).

در هر حال میزان این ماده در سرم مادر بر حسب نانوگرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شده و به صورت ضریبی از میانه (Multiple of Median) در جمعیت غیر مبتلا بیان می‌گردد (۴-۱). افزایش قطعی AFP سرم مادر به میزان ۲ تا ۲/۵ برابر یا بیشتر نشان دهنده افزایش خطر ناهنجاری‌های لوله عصبی یا ساختمان‌های دیگر جنین بوده و لزوم ارزیابی سلامت جنین را ایجاب می‌نماید. ارزیابی سطح AFP سرم مادر با سونوگرافی اولیه شروع می‌گردد که گاهی تکرار AFP کمک‌کننده است (۴،۳،۱).

افزایش AFP به میزان بیش از ۳/۵ برابر دیگر نیازی به تکرار ندارد زیرا چنین مقداری نشان دهنده خطر ابتلا جنینی است (۳،۱).

کالج آمریکایی متخصصین زنان مامایی توصیه می‌کند که سطح AFP در سرم مادر در سه ماهه دوم تمام حاملگی‌ها اندازه‌گیری شود (۱). این کار باید در یک سیستم هماهنگ شامل کنترل کیفیت، مشاوره، پیگیری و تجهیزات سونوگرافی با قدرت تفکیک بالا صورت گیرد (۴-۱).

در صورت شک به نقایص لوله عصبی یا ناهنجاری ساختمانی دیگر یا سونوگرافی غیر

توجیه نشده سطح سرمی همراه با کاهش اکوی جفتی روی داده است (۱,۳,۹).
این مطالعه با هدف تعیین سطح آلفا فتوپروتئین در زنان دارای خونریزی حین بارداری انجام شد.

مواد و روشها

مطالعه از نوع همگروهی بود و از میان خانمهای بارداری که به کلینیک تخصصی بیمارستان بعثت سنندج مراجعه کردند یکصد بیمار مبتلا تهدید به سقط و خونریزی واژینال در فاصله ۱۲-۶ هفتگی حاملگی، که بارداریشان تا هفته ۱۸ ادامه پیدا کرده انتخاب شدند. در هفته ۱۶ و هفته ۱۸ حاملگی (با محاسبه از LMP) سطح AFP سرم به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های Canantigen diagnostic Ab اندازه‌گیری شد که مقدار نرمال در هفته شانزدهم ۷۳-۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و در هفته هجدهم ۹۳-۲۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بود. خانمهایی که خونریزی آنان ادامه داشت و منجر به سقط جنین تا زمان مورد نظر شد، بیماران مبتلا به دیابت، چاقی، سن بالاتر از ۳۵ سال و حاملگی‌های چندقلوئی از مطالعه حذف شدند. در مقابل یکصد نفر هم در میان خانمهای بارداری که هیچ مشکلی در تریمستر اول حاملگی نداشتند به روش همسان (از نظر سن، سابقه حاملگی و زایمان و سابقه سقط) به عنوان گروه فاقد مواجهه انتخاب شدند.
مطالعه حدود دو سال به طول انجامید تا تعداد بیماران گروه کنترل و مورد به طور همسان انتخاب و تکمیل شوند.
جهت به دست آوردن اطلاعات لازم پرسشنامه‌ای تهیه شد و در پرسشنامه مزبور

تشخیصی در حضور AFP بالای سرم مادر، باید آمنیوستز انجام و سطح AFP اندازه‌گیری شود. در عین حال وجود یا فقدان استیل کولین استراز در مایع آمنیون تعیین می‌گردد. (۱,۳)
در صورت افزایش AFP مایع آمنیون بدون استیل کولین استراز اتیولوژی دیگری را باید در نظر داشت. این یافته برای سایر نتایج نامطلوب ارزش پروگنوستیک دارد (۱,۳) در مواردی که آمنیوستز جهت آنالیز سیتوژنتیک جنین مثلاً به دلیل سن بالای مادر انجام شود، باید اندازه‌گیری AFP به طور روتین صورت گیرد (۱,۳).

غربالگری سرم مادر دارای حساسیت ۹۰ درصد بوده ولی ارزش پیش‌بینی مثبت آن فقط ۲ تا ۶ درصد است. اکثر خانمهایی که سطح AFP بالا دارند ممکنست جنینشان فاقد نقص لوله عصبی (NTD: Neural Tube Defect) باشد ولی ممکن است در معرض خطر بالاتری نسبت به وضعیت نرمال باشند (۱,۳). افزایش توجیه نشده سطوح سرمی AFP حتی در صورت عدم وجود اختلالات واضح جنینی، می‌تواند پیش‌بینی‌کننده نتیجه نامطلوب بارداری باشد. در چندین مطالعه بزرگ افزایش موربیدی، مورتالیتی پری ناتال، دکولمان جفت و مرگ جنین نشان داده شده است (۱, ۳-۹).

عده‌ای دیگر از محققین ارتباط معنی‌داری را بین سطح AFP مادر طی سه ماهه دوم با RROM، SGA، PTL (وزن تولد کم) را گزارش کرده‌اند (۱, ۳-۵)

افزایش توجیه نشده AFP می‌تواند فقط با کاهش اکوی جفت در سونوگرافی همراه باشد و بالاترین بروز زایمان زودرس در موارد افزایش

میزان افزایش از هفته ۱۶ الی ۱۸ در هر دو گروه نسبتاً به یک میزان بوده هر چند افزایش در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری با $p < 0/001$ تفاوت معنی‌دار آماری داشت.

از دیگر نتایج بررسی ما این بود که افزایش میزان AFP در بیمارانی که سابقه زایمان زودرس داشتند در گروه دارای خونریزی نسبت به گروه سالم بیشتر بوده است بطوری که AFP سرم در گروه مقایسه در هفته ۱۶، $46/8 \pm 17/9$ و در هفته ۱۸، $46/8 \pm 17/9$ بوده و مقدار آن در گروه مورد در هفته ۱۶، $32/5 \pm 11/7$ و در هفته ۱۸، $32/5 \pm 11/7$ بوده است.

سایر نتایج در جدول زیر ارائه می‌شود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱

مقایسه	مورد		خانم باردار
	هفته ۱۶	هفته ۱۸	سابقه
کورتاژ (سقط)	$20/7 \pm 7/9$	$46/8 \pm 17/9$	$73/3 \pm 26/4$
IUFD	$26/39 \pm 11/7$	$43/7 \pm 15/4$	$59/57 \pm 26/3$
تولد جنین ناهنجار	$26/2 \pm 11/5$	$35/7 \pm 7/8$	$59/97 \pm 25/8$
دکولمان جفت	$33/5 \pm 17/6$	$58/1 \pm 25/8$	$30/6 \pm 13/8$

بحث

بررسیهای مختلف در کشورهای مانند هند، پرتغال، مصر و آلمان و بسیاری از کشورهای دیگر نتایج قابل توجهی در زمینه سطح سرمی AFP و عاقبت جنین را نشان می‌دهد. در مطالعه‌ای که در هندوستان انجام شد نشان داد که سطح سرمی AFP در موارد نقایص لوله عصبی، آترزی معده، حاملگی‌های دوقلوئی و زایمان زودرس و در مواردی که مشکلات نوزادی وجود داشته افزایش دارد (۵) در مطالعه انجام شده در پرتغال

اطلاعات مربوط به بیماران ثبت گردید. نهایتاً داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS.win شد و مقادیر AFP هر دو گروه به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه گردید. جهت تحلیل داده‌ها از T test استفاده شد و $p < 0/05$ به صورت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه مقدار AFP در دو گروه در هفته‌های ۱۶ و ۱۸ حاملگی تفاوت معنی‌دار آماری نشان داد.

مقدار AFP در گروه مقایسه در هفته ۱۶، $20/72 \pm 7/7$ و در هفته ۱۸، $46/8 \pm 17/2$ بود. در گروه مورد مقادیر فوق به ترتیب $32/06 \pm 12/23$ و $72/3 \pm 27/7$ بوده است. همچنانکه مشاهده می‌شود

بر طبق جدول شماره ۲ از افزایش ۲/۵ برابری میزان AFP در هفته ۱۸ نسبت به هفته ۱۶ در دو گروه جهت محاسبه خطر نسبی استفاده شد.

جدول شماره ۲

گروه	بیماران	شاهد
افزایش بیش از ۲ برابر	۳۶	۳۰
افزایش ۲ برابر و کمتر	۶۴	۷۰

$$RR = 1/31 (0/727 - 2/37)$$

مقایسه با گروه شاهد افزایش داشته و در صورت سابقه بد مامایی شامل سقط قبلی، مرگ داخل رحمی، دکولمان جفت و یا تولد جنین ناهنجار قابل توجه بوده است. همچنین هر چند مقدار AFP با افزایش سن حاملگی افزایش طبیعی دارد ولی این افزایش در موارد تهدید به سقط نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است.

از مطالعه فوق می توان چنین نتیجه گیری کرد که در موارد تهدید به سقط حتی اگر خونریزی قطع گردد و جنین هم زنده باشد امکان عوارض بد حاملگی در آینده وجود دارد و بر همین اساس در حاملگیهای دچار عارضه تهدید به سقط بهتر است اندازه گیری AFP به صورت روتین انجام شود و در صورت افزایش آن حتی در میزان بالاترین حد طبیعی (Normal upper limit) بررسی سونوگرافیک دقیق جهت ارزیابی سلامت جنین توصیه می شود، هر چند بهتر است بر اساس توصیه کالج متخصصین زنان مامایی آمریکا، اندازه گیری AFP به طور روتین در همه خانمهای باردار انجام شود مگر اینکه به دلایل اقتصادی مقدور نباشد (۱).

پیشنهاد می شود مطالعه جامعتری در این زمینه با کنترل حاملگیها تا آخر بارداری صورت گیرد.

نیز نتایج تأییدکننده موضوع بوده است (۶). همچنین در بررسی انجام شده در کشور مصر نتایج نشان داد که اندازه گیری سطح AFP در غربالگری هیپوتیروئیدیسم مادرزادی می تواند مورد استفاده قرار گیرد (۷). در بیماران مورد مطالعه ما افزایش AFP در خانمهای باردار گروه مواجهه در مقایسه با گروه بدون مواجهه تفاوت معنی دار آماری نشان داد و این تفاوت در صورت وجود سابقه بد مامایی مثل زایمان زودرس قبلی، سقط قبلی، مرگ داخل رحمی جنین، تولد جنین ناهنجار و یا دکولمان جفت نیز به وضوح قابل ملاحظه بود.

در مطالعات و بررسیها همواره مشخص شده که خونریزی در ترمیستر اول حاملگی، حتی در صورت تداوم حاملگی در نیمه اول پیامدهای بدی همچون زایمان زودرس، دکولمان جفت، مرگ داخل رحمی جنین، محدودیت رشد جنین و یا ناهنجاریهای جنینی را به دنبال دارد. این امر سبب می شود که حاملگیهای دچار عارضه تهدید به سقط همواره مورد توجه ویژه از سوی پزشک قرار گیرد و سلامت جنین در این راستا معمولاً هدف اصلی ارزیابیهای تشخیصی دوران حاملگی می باشد.

نتایج این مطالعه به ما نشان داد که سطح AFP سرم مادر در بیماران دچار تهدید به سقط در

References:

1. Cunningham F.Gary, Gant Normal F., Kenneth J, Levereno, Larry.C. Gifstar III, Jhon C. Hauth, Katharine D.Westrom, 2001 William's obstetrics 21st edition, SAMAT;979-982
2. Cherney Alan H.De, Nathan Larren. 2003 Current obstetric and Gynecology 9th edition;Mc Graw hill; p 110-190

3. Creasy Roberth K., Resnik K, Robert 199 Maternal-Fetal Medicine 4th edition.Saunders; p 46-50
4. Scott James R., Gibbs Ronald S., Karlan Beth Y., Haney Arthur F., 2003 Danforth's obstetrics and gynecology 9th edition.Lippicoot Williams&wilkins; p 120-121

5. Kaur M, Werma IC. Serum alpha feta-protein screening in high risk pregnancies Indian J Pediatr. 1995 Jan-Feb;62(1):107-7.
6. Mestri D, Sanseverino MT, Cheinquer N, Corea MC, Kessler RG, Magalhaest J A. Alpha-feto protein: normal values in amniotic fluid between 14 and 21 weeks. Rev Assoc Med Bras. 1998 Oct-Dec;44(4):273-6.
7. Shewky RM, Abd el-Fattah S, el-din Azzam ME, Rafik MM, Osman A. [Alpha feto protein in screening for Congenital hypothyroidism] East Medite Health J. 2001 Jan-Mar;7(1-2):71-80.
8. Knippel AJ, Role of fetal sex in amniotic fluid alpha-fetro protein screening Prenat Diagn. 2002 Oct; 22(10):941-5.
9. Fleischer AC, Jenaty P, Shah DM, Boehm FH. Elevated alpha-fetroprotein and a normal fetal Sonogram: association with placental abomalities AJR AMJ Roentgenol. 1998 Apr;150(4):881-3.