

AFP (Alpha Feto Protein) ve Obstetrik Önemi

Melahat DÖNMEZ

*A. Safa ALOĞLU***

Son yıllarda AFP birçok doğum kliniğinde rutin tetkikler arasına girmiş bulunmakta ve özellikle santal sinir sistemi malformasyonlarının erkenden saptanması için kullanılmaktadır. Ülkemizde ise teknik güçlükler nedeniyle bu inceleme ancak belirli merkezlerde yapılabilmektedir. AFP analizlerinin toplu bir şekilde değerlendirilebilmesi ve normalden sapmaların izlenebildiği diğer obstetrik durumlarında gözden geçirilebilmesi amacıyla bu konudaki yayınları kısaca özetlemeye çalıştık.

AFP fetal antijenlerdendir. Bu türdeki antijenler embriyoner dönemde oluşmakta ve yetişkinlerde de eser düzeyde bile olsa bulunmaktadır (7). Yetişkinlerde fetal antijenlerin artışına genellikle tümoral olgularda ve diğer bazı hastalıklarda rastlanır.

AFP, fetal elektroforezi sırasında proteinin albumin ve a-globulin fraksiyonları arasında olduğu ilk olarak bulundu ve bulucuları tarafından "x" maddesi adı verildi. Bergstrand ve Czar tarafından 1956-1957 yıllarındaki bu buluş, daha sonra başkaları tarafından da doğrulanarak cv-feto protein adını aldı (23).

AFP ağır molekül (650-74000), % 4 karbonhidrat taşıyan tek polipeptit zincirinden oluşan bir glikoproteindir (23). Önceleri sadece fetal kanda bulunduğu iddia edildi ise de, sonradan anne kanında ve amnion mayiinde de bulunduğu görüldü (23).

Konsantrasyonu, fetal serumda mililitrede/ miligram, amnion mayiinde mililitrede/ mikrogram ve anne serumunda mililitrede/nanogram olarak bulunur (Şekil-1) (23). İnsan serumunda AFP'nin bu değerlerini saptamak için duyarlı radyoimmün assay metodları gerekir (23).

AFP bir fetal ürün olduğundan, gebelikte tanı aracı olarak büyük ilgi çekmektedir. AFP için yapılan invitro çalışmalarda, bunun fetüste birkaç yerde

sentez edildiği anlaşılmıştır. Bunlar, fetal karaciğer, yolk sac (veya vitellin kesesi), çok az miktarlarda da fetal gastrointestinal dokular, plasenta ve fetüs böbrekleridir (8, 10, 11, 12).

a) Hepatik sentez: Fetüste karaciğerin ilk nüvesi konsepsiyonun 18. gününde görülür ve 25. günde endodermin "T" şeklindeki divertikülü olarak göze çarpar. Bu divertikülün kraniyalinden karaciğer parankiması meydana gelir. Bundan dolayı AFP sentezi en erken hamileliğin 29. gününde tanımlanabilir (12). Hepatik sentez hepatositlerde olur (10).

AFP, gelişmesini tamamlamış fetüs karaciğerinde 19-26 Ugr AFP/dakika oranında üretilir. Bilindiği gibi fetüs karaciğeri tam gelişmesini gebeliğin 14-20. haftaları arasında tamamlar ve bu haftalarda AFP sentezi en yüksek düzeydedir (23)

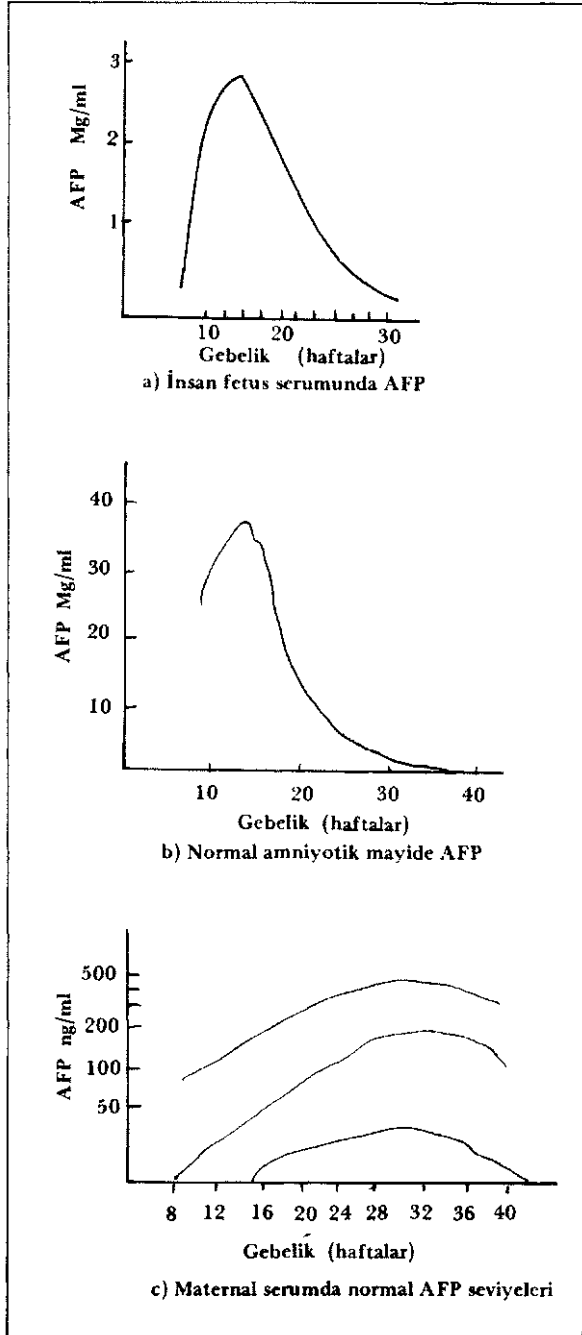
b) Yolk sac (Yolk kesesi) aracılığı ile sentez: Yolk sac endodermden oluşur (Şekil-2). Yaklaşık olarak gebeliğin 3. haftasında görülür. 6. haftada ortalama 5 mm. büyüklüğe ulaşır. Daha sonra küçülmeye başlar ve sert bir yapıya dönüşür. Doğumda bazen umbilical kordun plasentaya yapıştığı yerin yanında görülebilir. Bazen de yolk kesesinin bir ucu varlığını devam ettirir (% 2) ve ileumun Meckel's divertikülünü oluşturur (23). Yaklaşık olarak 8,5. haftada yolk kesesinin AFP sentezi azalır ve 11. haftada minimum düzeye erişir. Zaten bu dönemde kese atretiktir(11).).

Fetüsün karaciğerinde, vitellin kesesinde, gastrointestinal sistemi ve böbreklerinde yapılan AFP'nin fetüsten amniyotik sıvıya geçişinin temel yolu üriner sistemdir (23).

Amniyotik sıvıdaki AFP'de intestinal sistem yoluyla sindirilir. Amniyotik sıvıdan maternal seruma transplasenter ve transmembran olarak geçer (23). Maternal serumda AFP'nin yarı ömrü 5 gün civarındadır (22).

*E Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğr. üyesi

**E Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Arş. Görevlisi



Şekil-1. Fetal serum, amniyotik mayi ve maternal serumda AFP değerleri arasındaki ilişki.

AFP'nin Fetal Serumda İncelenmesi:

AFP değerleri fetus serumunda 6,5. haftada yaklaşık 0.067 mg/ml'dir (9). Sonraki üç haftada bu ani bir yükselme gösterir ve 9,5 haftalık fetüste 30 katı artarak 2 mg/ml miktarına ulaşır. Bu yükselme fetus karaciğeri olgunlaşmasına ve oradan sentezin

artmasına bağlıdır. 10-13. haftalarda fetal serum AFP değeri maksimuma ulaşır ve yaklaşık 3 mg/ml olur (9). Bu dönemde bütün AFP fetal hepatik orijinlidir, bunun anlamı maksimum AFP fetal serum değerlerinin ilk trimestr sonu ile ikinci trimestr başlarında olduğudur (23).

14. haftadan itibaren bu değerler düşmeye başlar ve 32. haftada değer 0.2-0.086 mg/ml olur. Doğuma kadar da bu düzeyde kalır.

Fetus serum AFP değerleri katabolizma ve hepatik sentez ile yakından ilgilidir.

Fetal serum AFP değerleri ile gestasyonal yaş arasında da bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Termdeki yeni doğanlarda AFP fetal serum değerleri prematürelere düşük olarak bulunmuş ve kord kanındaki AFP değerleri gestasyonal yaş tayini için yeni bir parametre olarak kabul edilmiştir (2,14).

Kord kanı AFP değerleri, Rh-immün bebeklerde, prematürelere, diabetik anne bebeklerinde yüksek, toksemili anne bebeklerinde düşüktür (3,15,19).

AFP nin Amniyotik Sıvıda İncelenmesi:

Amniyotik sıvıdaki proteinler çoğunlukla maternal, yani anne kaynaklıdır. AFP amniyotik sıvıda konsepsiyondan sonra bulunmaya başlar. Amniyotik sıvıdaki total çözülebilir proteinlerin % 0.5'ini teşkil eder. Halbuki bu oran 13. haftada total fetus proteinlerinin 1/10 kadarıdır (23).

AFP idrar ile fetüsten amniyotik sıvıya geçer ve oradaki değeri yükselmeye başlar. Küçük bir parça AFP ise fetus gastrointestinal sisteminde yapıp amniyon sıvısına geçmektedir. Ayrıca koryon veya amniyon hücrelerinde de çok küçük değerlerde sentez edilip direkt olarak amniyon sıvısına karıştığı saptanmıştır.

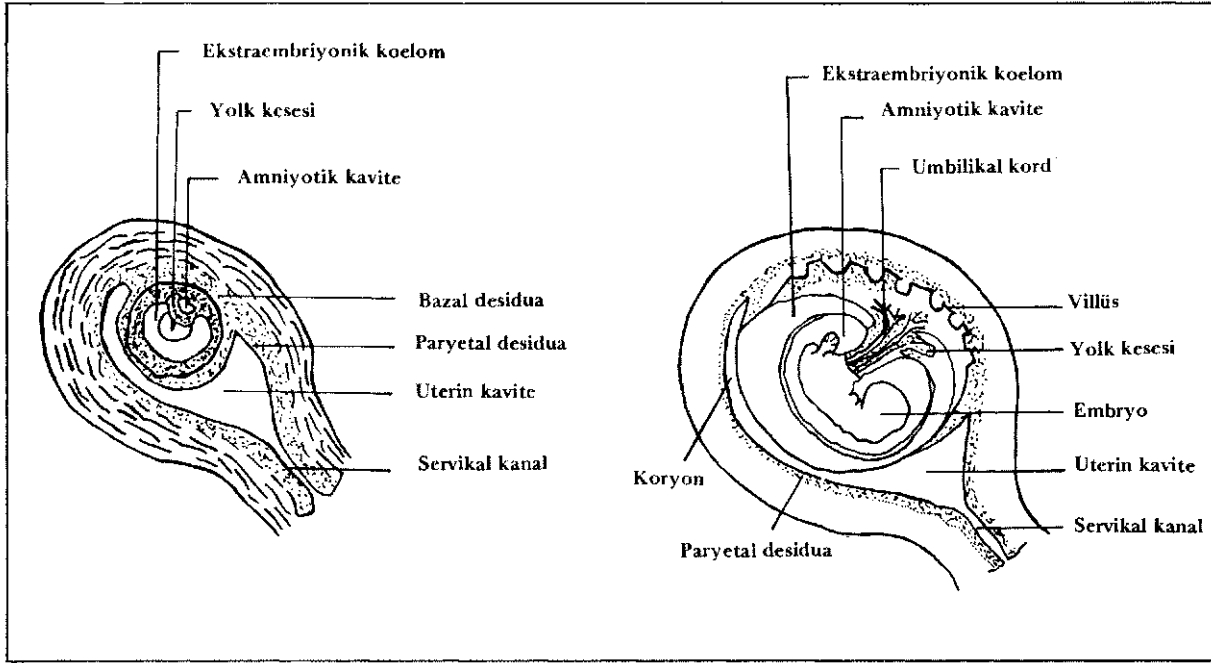
AFP'nin an yüksek amniyotik sıvı değerleri, fetal serum değerleri gibi 13-15. haftalar civarındadır. Amniyotik sıvıdaki AFP miktar, fetal serumdaki değerlere paralel olarak ileri haftalarda düşmeye başlar ve 22. haftadan sonra 40. haftaya kadar düşmeye devam eder (21,16).

Amniyotik sıvıdaki AFP değerleri fetal serumdan bütün gebelik boyunca 150-200 kez daha azdır. Bundan dolayı amniyotik sıvıda mikrogram/ml olarak ölçülür. Halbuki bu değer fetal serumda miligram/ml'dir.

Amniyotik sıvı AFP değerlerinin yüksek ve düşük olduğu durumlar şunlardır (23):

A) Yüksek Amniyotik Sıvı AFP Değerleri:

"Açık" nöral tüp defektleri (anensefali ve spina bifida sistika), bazı konjenital anomaliler (Konjenital nefroz, konjenital özofageal veya duodenal atrezi,



Şekil-2. Embriyonun uterustaki gelişiminin iki aşamasını gösteren şemalar.

eksomfalos, 45X0 fetüsler, hidrosefali, sakrokoksigeal teratoma), diğer obstetrik ve jinekolojik durumlar (ciddi Rh isoimmunizasyonu, gebelik ve diabet, intrauterin fetal distress veya intrauterin ölüm, spontan veya missed abortus, çoğul gebelik).

B) AFP'nin Amniyotik Sıvıda Düşük veya Hiç Olmaması:

Gestasyonel yaş tayininin yanlış hesaplanması, amniyosentezin yanlış yapıp yerine sistosentez yapılması, teksemi, blighted ovum.

Bütün bunlardan en çok nöral tüp defektleri üzerinde durulmaktadır. İstatistiklere göre santral sinir sistemi malformasyonlarına diğer sistem malformasyonlarından daha çok (% 35) rastlanmaktadır. Daha önce bir kez nöral tüp defektli bebek doğuran bir annenin tekrar defektli çocuk doğurma şansı 1/25-1/20'dir. Eğer iki çocuk defektli doğmuş ise bu oran 1/10'a yükselir (11)- Halbuki amniyotik sıvı AFP ölçümleri ile bu risk 1/400'e kadar düşmektedir (5).

Burada açıklanmasında yarar görülen nokta, kapalı nöral tüp defektli, yani lezyonlu kısmın epidermis veya deri ile kaplı olduğu lezyona sahip fetüslerin bazen yalancı negatif sonuç vermesi, yani amniyotik sıvı AFP değerlerinin normal olarak bulunmasıdır. Bunun nedeni kapalı olan bu defekten BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) da bulunan AFP'nin amniyon sıvısına geçememesidir. Fakat bu bütün nöral tüp defektli fetüslerin ancak % 5-10'unu kapsamaktadır (4).

Amniyotik sıvıda AFP çalışmasının bir diğer kayda değer belirtilmesi gereken önemi ise, amniyosentezin deneyimli ellerde yapılması gerektiğidir. Çünkü transabdominal amniyosentez fetüs yönünden bazı riskler taşır (7).

AFP'nin Maternal Serumda İncelenmesi: Serum veya plazma AFP değerleri hemen hemen aynıdır. Gebelikte fetal serum AFP ikinci trimesterde maksimumdur (6, 18). Doğumda fetal serum AFP değeri aynı dönemdeki maternal serum AFP değerinin 300-600 katı kadardır (20).

Maternal serum AFP değeri 16. haftadan 32. haftaya kadar 45 ng/ml'den 450 ng/ml'ye kadar yükselir ve terme doğru yavaş yavaş düşer. 28. hafta civarında 500 ng/ml'ye kadar çıkabilir (23).

Antenatal tanı için en önemli haftalar 14-18. haftalar arası ve özellikle 16. haftadır ve bu periodda AFP 100-150 ng/ml civarındadır (16).

Maternal AFP'nin regülasyonunda genel olarak birçok etken rol oynar. Bunlar, sentezdeki ve katabolizmadaki değişiklikler ki özellikle fetal ve anne kaynaklı AFP için bunlar önemlidir. Ayrıca fetomaternal bariyerdeki perméabilité değişiklikleri, vücut sıvısındaki değişiklikler, fetomaternal transfüzyon ve amniyotik sıvının sirkülasyon değişiklikleridir (23).

Gebe sıçanlarda amniyotik sıvıya feya fetişe enjekte edilen işaretli AFP'lerin 8-16 saat sonra mater-

nal seruma geçtiği gözlenmiştir. Bunun amniyotik sıvı veya plasenta aracılığı ile olduğu sanılmaktadır. Yani fetüsten anne serumuna geçiş primer olarak plasenta aracılığı ile olur (23).

Maternal AFP değerlerinin yüksek ve düşük olduğu durumlar şunlardır (23):

A) Yüksek Maternal Serum AFP Değerleri

Fetal distress, intrauterin fetal ölüm, missed abortus, düşük tehdidi ve durdurulamayan düşükler, Rh-izoenimmunizasyon, diyabet ve gebelik (diyabetik annenin çocuklarında geri zekâlılık ve malformasyon riskinde üç kat artma olduğu unutulmamalıdır) (13, 17). Çoğul gebelikler, nöral tüp defekti, konjenital nefroz, annenin gebelikle birlikte karaciğer hastalıkları (Viral hepatit, hepatik malignensi).

B) Düşük Maternal Serum AFP Değerleri

Preeklampsi toksemi, eklampsi toksemi, mola hidatiform ve choriocarcinoma.

Sonuç olarak: Maternal serum AFP'de bir yükselme saptanırsa şu yol izlenir (23).

1. Tekrarlanacak AFP testleri için kan örnekleri alınır.

2. Ultrasonografi ile çoğul gebelik ayırt edilir, herhangi bir fetal anomali varsa aranır ve plasenta lokalizasyonu amniyosentez için saptanır.

3. Vaka değerlendirilir, gestasyonel yaş, düşük tehdidi, intrauterin fetal ölümler, annenin karaciğer hastalıkları, Rh izoenimmunizasyonu gibi AFP'yi yükseltecek diğer nedenler ekarte edilir.

4. İkinci AFP değerleri normal ise alınan kan örnekleri kontrol edilir.

5. İkinci AFP değerleri de hâlâ yüksek ise:

a. Ultrasonografi tekrarlanır.

b. Amniyosentez yapılır. Amniyotik sıvıdaki AFP değeri ölçülür ve ona göre davranılır.

Bütün bunlardan anlaşılıyor ki, AFP gebelikte anne ve fetüsün klinik ve biokimyasal açıdan izlenimi için, gerekli olan diğer parametreler ile birlikte antenatal ve perinatal mortaliteyi, morbiditeyi azaltmakta kullanılan bir tanı yöntemidir.

1. Ansan K: Doğum Bilgisi, 815-1001, Çeltüt Matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş., 1984.
2. Bergstrand, et al.: a-fetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants, *Acta Paediat. Scand.* 61 : 128-132, 1972.
3. Bock JF', et al.: Alpha-feto protein in amniotic fluid and serum from pregnant women with severe rhesus isoimmunization, *Acta Obstet. Gynec. Scand.* 55, Suppl. 53 : 7-13, 1976.
4. Brock DJH: Prenatal diagnosis-chemical methods, *Br. Med. Bull.* 32 : 16-20, 1976.
5. Brock DJH: The prenatal diagnosis of neural tube defects. *Obstet. Gynec. Survey* 31 : 32-40, 1976.
6. Brock, et al.: Effect on gestational age on screening for neural-tube defects by maternal plasma—AFP measurement. *Lancet* 2 : 195-196, 1975.
7. Çetin MT, et al.' Fetal malformasyonların antenatal tanısında amniyotik sıvı AFP miktarının araştırılması, *Ç.Ü. Tıp Fak. Der.* 4 : 324-333, 1982.
8. Furth van R and Adinolf M: In vitro synthesis of the foetal a₂-globulin in man, *Nature* 222 : 1296-1299, 1969.
9. Gitlin D and Boesman M: Serum a-feto protein, albumin and 7-G-globulin in the human conceptus. *J. Clin. Invest.* 45 : 1826-1838, 1966.
10. Gitlin D and Boesman M: Sites of serum a-feto protein synthesis in the human and in the rat. *J. Clin. Invest.* 46 : 1010-1016, 1967.
11. Gitlin D and Perricelli: A Synthesis of serum albumin prealbumin a-fetoprotein, a₂-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac. *Nature* 228 : 995-997, 1970.
12. Gitlin, et al. Synthesis of a-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human concepts. *Cancel Res.* 32 : 979-982, 1972.
13. Greenhill JP: in *Year Book of Obstetrics and gynecology*. Ed. Greenhill, Year Book Med. Publishers, Chicago, 1975.
14. Norgaard-Pedersen B: a₂-fetoprotein concentration in cord serum as a parameter for gestational age. *Acta Paediat. Scand.* 62 : 167-172, 1973.
15. Norgaard-Pedersen B and Klebe JG: a₂-fetoprotein and carbonic anhydrase B and C concentration in cord blood from newborn infants of diabetic mothers. *Acta Endocr. (Kbh)* 182 , Suppl.: 81-86, 1974.
16. Norgaard-Pedersen B, et al.: Amniotic fluid alpha feto protein concentration during the last trimester in normal pregnancies and in pregnancies with severe fetal abnormalities. *Acta Obstet. Gynaec. Scand.* 55 : 59-62, 1976.
17. Robinson R: Neurological development in infants of diabetic mothers. *Dev. Med. Child. Neurol.* 12 : 227-229, 1970.
18. Rodeck, et al.: Maternal plasma alpha-feto protein in normal and complicated pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaec.* 83 : 24-32, 1976.
19. Seppala M: Fetal pathophysiology of human alpha feto protein. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 259 : 59-73, 1975.
20. Seppala M and Ruoslahti E: Radio immunassay of maternal serum alpha-feto protein during pregnancy and delivery. *Am. J. Obstet. Gynaec.* 112 : 208-212, 1972.
21. Seppala M and Ruoslahti E: Alpha-feto protein in amniotic fluid: An index of gestational age. *Am. J. Obstet. Gynaec.* 114 : 595-598, 1972.
22. Seppala M, et al.: Radioimmunassay of alpha-feto protein : Contribution to the diagnosis of choriocarcinoma and hydatiform mole. *Int. J. Cancer* 10 : 478-481, 1972.
23. Zacharias A. Habib: Maternal serum alpha-feto protein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical gynaecological care. *Acta Obstet. et Gynaecol.Scandinavica,Stockholm, Supplement 61,1977.*