

## Az anyai szérumban alfa-fetoprotein normál koncentrációja a gestatio 13–22. hetében\*

SZABÓ MÁRIA dr., TEICHMANN FARKAS dr., HARSÁNYI ÁGNES dr.,  
TÖRÖK OLGA dr., BEDE EMESE, NAGY EMESE és PAPP ZOLTÁN dr.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának  
(igazgató: Lampé László dr. egyetemi tanár)  
és Biokémiai Intézetének (igazgató: Elődi Pál dr. egyetemi tanár)  
közleménye

**Összefoglalás:** A szerzők radioimmunoassay-vel meghatározták a területükhöz tartozó terhesek szérumban AFP koncentrációját a 13–22. gestatio hetek között. Ismertetik módszerüket és a koncentráció értékek megoszlását. Áttekintik a terhesek szérumban AFP meghatározásán alapuló szűrés néhány problémáját és hangsúlyozzák, hogy a módszer jól kapcsolódik a terhesek válogatás nélküli rutin ultrahangszűrésének gyakorlatához.

**Kulcsszavak:** anyai Se-AFP, terhesség, szűrés

Az alfa-fetoprotein (AFP) fetó-specifikus fehérje, amelyet először a humán magzat szérumból mutattak ki [1]. A fehérje természetét és eredetét később további munkacsoportok is igazolták [5].

Az AFP mennyiségét tekintve, az albumin után a második legnagyobb koncentrációt képviseli a magzat keringésében. Ismert aminosav szekvenciájú, egy polipeptidláncból álló 3,4% szénhidrát-tartalmú, 64 000 molekulásúlyú alfa<sub>1</sub>-globulin [13].

Az AFP fő forrása a szikhólyag, ill. a magzat mája, amelyből a terhesség 20. hetéig növekvő mennyiségben secretálódik a magzat keringésébe.

Az AFP koncentrációja a magzat szérumban mégis a 12–15. gestatio hetén a legmagasabb (2–4 g/l), ettől kezdve a

\*Dr. Árvay Sándor professzor úr 80. születésnapjára. Az Egészségügyi Minisztérium 9. számú kutatási főirányához elfogadott témában végzett kutatómunka alapján. (Számjel: 09/2–29/112)

mennyisége a terminusig 10–150 µg/ml értékre, majd postnatalisan addig csökken, míg el nem éri a felnőttek élettani értékét (0–15 ng/ml).

Az AFP biológiai szerepe még ma nem ismert. Nem cytotoxikus immunsuppressív hatást fejt ki az ellenanyagképzésre, s egyes T-sejt dependens funkciókat is szupressál [4]. Valószínű, hogy a magzatot az AFP immunregulatív tevékenysége védi az anya védekezőrendszerével szemben. Újabban felvetődött annak a lehetősége is, hogy az AFP a fejlődő magzat agyát védené az anya ösztrogénjeitől.

Az AFP felezési ideje szérumban, magzatvízben 3–5 nap.

Az AFP-koncentráció alakulása a magzatvízben hasonló, mint a magzat szérumban. Mennyisége azonban kevesebb (20–40 µg/ml). Maximumát a 12–14. postmenstruációs hetén éri el, majd terminusig csökken. A nagyfokú csökkenés valószínű

csak relatív, mert a magzatvíz mennyisége ettől az időtől kezdve fokozatosan növekszik [9].

Az egyik út a magzati vese, amelyen keresztül az AFP kiválasztódhat a magzatvízbe. A magzatvíz totál AFP-koncentrációját a magzat állandó (folyamatos) magzatvíz nyelése, valamint a magzatvízből az amnion membránon át végbemenő passzív diffúzió is befolyásolja. Normál körülmények között a magzati vér és magzatvíz közötti koncentráció gradiens kb. 100:1.

Ellentétben a magzat szérumával és a magzatvízzel, az anya szérumban az AFP-koncentráció a 8–15. terhességi hetén emelkedik szignifikánsan. Ezt az emelkedést többnyire a magzatvízből a placentán keresztül végbemenő fehérje diffúzió okozza. Legmagasabb szintjét a terhesség 28–32. hete között éri el (100–600 µg/l), majd terminusig csökkenő tendenciát mutat [2, 8].

Normális körülmények között a magzatvíz és az anyai szérumban keringése közötti AFP-koncentráció gradiens 1000:1.

A magzatvíz és a magzati, illetve anyai szérumban AFP normál koncentrációját egy megfelelően funkcionáló élettani membrán (placenta barrier, magzati vese glomerulusai) biztosítja.

Bizonyos patológiás esetekben, amikor ez a membrán rosszul funkcionál vagy abnormalis, az egyensúlyi koncentráció megbomlik. A betegség eredetétől függően az anya keringésében is megbomlik az AFP-koncentráció egysége. Így az anyai szérumban és/vagy magzatvízben AFP-koncentrációjának változása egyes kóros esetekben diagnosztikus értékű lehet.

Ezért az anyai szérumban AFP meghatározása klinikai felhasználhatóságának első feltétele a normál értékek megoszlásának az ismerete.

A Genetikai Tanácsadásunkon 1975 óta van lehetőségünk a magzatvíz és az anyai szérumban AFP-értékek tanulmányozására. A vizsgálatokat eleinte különböző gyarak-

tól beszerzett kitekkel változó kollaborációs partnerek biztosították számunkra [6, 12]. Miután az Egészségügyi Minisztérium támogatásával a személyi és tárgyi feltételeket magunk is meg tudtuk teremteni, a rutin ultrahangszűrő vizsgálat mellett megszerveztük a Genetikai Tanácsadásunkon jelentkező összes terhes anyai szérumban AFP-szűrését is.

Jelen közleményünkben az általunk alkalmazott módszerről és a szűrés szempontjából lényeges gestatiós korú, a területükhöz tartozó normál terhespopuláció esetén tapasztalt AFP-koncentráció értékek megoszlásáról számolunk be.

### Anyag és módszer

A Genetikai Tanácsadásunkon jelentkező terhesektől a 13–20. gestatiós hetek között vettük a cubitalis alvadésgátló mentes vért. Bár tanácsadásunkra a 14–16. hetek között jelentkeztek a legtöbben, mégis sikerült elég számú mintát gyűjteni a többi terhességi hetén is. Az egyes terhességi hetekre jellemző „normális AFP-koncentrációk” minél jobb közelítéssel végezhető becslése érdekében az elemzésre felhasznált adatok közül kihagytuk azokat a terhességeket, akiknek terhességi kora az anyai anamnestikus adatok hiányossága vagy bizonytalansága miatt nem volt megállapítható; akiknek a terhessége a 36. hét előtt fejeződött be; az ikerterhességeket; a vetéléseket, illetve halvaszületéseket; és természetesen a magzati fejlődési rendellenességeket. Így 1982. január 1. és június 30. között vett vérmintákból 844 esetet dolgoztunk fel.

Az AFP-vizsgálatot radioimmunoassay-vel (RIA) a Sero Diagnostic (Svájc) cégtől beszerzett kit segítségével végeztük. Egy kit készlet egy sorozatban párhuzamosan 50–52 db szérumminta vizsgálatára elegendő. Felhasználás előtt a szérummintákat –4°C-on, a liofilizált reagenseket 2–4°C-on tároltuk.

Reagenscsőbe 100–100 µl standard és vizsgálandó szérumhoz 100–100 µl I<sup>125</sup>-alfa-fetoprotein oldatot, majd 100–100 µl alfa-fetoprotein-antiszérumot pipettáztunk. A reakcióelegyet összekeverés után 18–24 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk. A képződő antigén-antitest komplexet 20% polietilén-glikol (PEG) 1–1 ml-ével precipitáltuk, ismételt összerázás után a csövek tartalmát centrifugáltuk (Sorvall RC-3 centrifuga 3000 rpm, 15 min, 5°C). A szupernatánt óvatosan dekantáltuk. A csapadékot 2–2 ml desztillált vízzel átmostuk, majd ismételt centrifugálást követően (3000 rpm, 5 min., 5°C), a szupernatánt óvatosan vízsugárszivattyúval leszívattuk.

A minták radioaktivitását 100 csöves NZ 310 típusú gamma mintaváltó és NK 350 gamma spektrométer (Gamma Művek, Budapest) számolta. A relatív és specifikus kötés százalékát a következő képlet alapján számítottuk ki:

$$\text{Relatív kötés\%} = \frac{\text{standard v. minta beütés átlaga} - \text{NSB}}{B_0 \text{ beütés átlaga}} \times 100$$

NSB: nem specifikus kötés  
B<sub>0</sub>: nulla koncentrációjú antigén

$$\text{Specifikus kötés\%} = \frac{B_0 \text{ beütés átlaga} - \text{NSB}}{\text{össz. izotóp beütés átlaga}} \times 100$$

Az egyes standard koncentrációk függvényében a relatív kötés százalékát szemilogaritmikus papíron ábrázolva a standard görbét kapjuk. A vizsgálandó minták relatív kötés %-át interpolálva a standard görbéről leolvashatjuk a megfelelő AFP-koncentráció értékeket.

Mérési eredményeinket a terhességi hetek szerint csoportokba soroltuk. A 13–14. terhességi heteket összevontan kezeltük. Az I. táblázatunk elkészítésénél Johansson és mtsai [7] cikke szolgált alapul. Feltüntetjük a terhességi heteket, a vizsgált esetek számát az adott terhességi héten belül (n), a szélső értékeket (range),

az adatok számtani középértékét (X), a szórást, (s<sub>x</sub>), az átlag kétszeres, illetve háromszoros szórással növelt értékét, a 10, 25, 75 és 90 percentilis értékeket, továbbá a mediánt (M), valamint annak kétszeresét (2M) és két és félszeresét (2,5M).

Vizsgáltuk az egyes terhességi hetekhez tartozó adatok gyakorisági eloszlását. Osztályköznek egységesen 5,0 ng/ml AFP-koncentrációt választottunk. A legkisebb és a legnagyobb értékű osztályt nyitva hagytuk. A jobb összehasonlíthatóság kedvéért a gyakoriság százalékos értékeit hisztogramon (1. ábra) ábrázoltuk. Számításainkat Hewlett-Packard 9820A asztali számítógéppel végeztük.

A hisztogramok a korábbi terhességi hetekben jobbra ferde eloszlást mutatnak. A 18. terhességi héten az eloszlás igen lapossá válik, majd az ezt követő hetekben több csúcsú eloszlás jelentkezik. Sváb [14] szerint a normális eloszlástól való ilyen

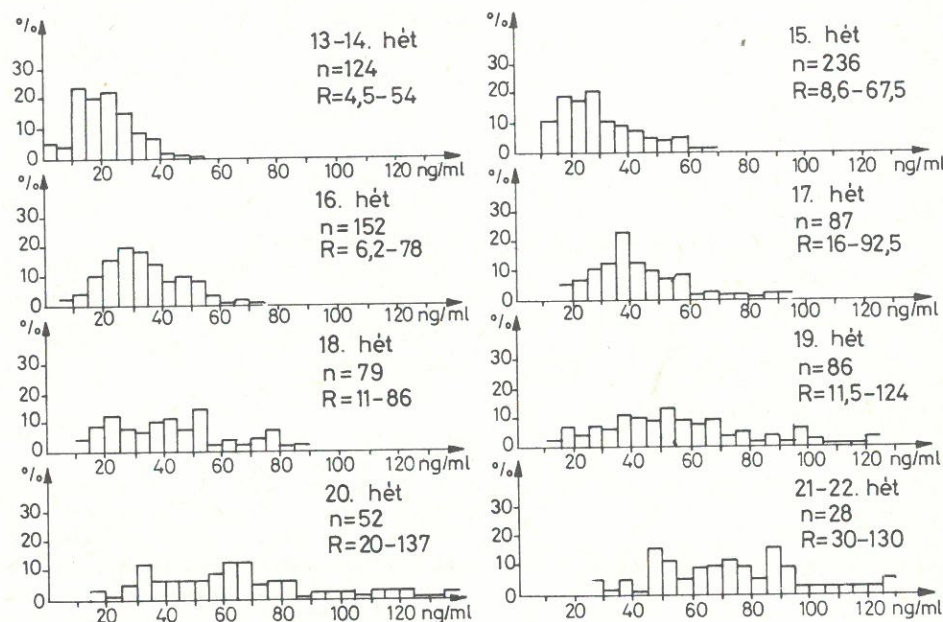
értelmű deviáció két, vagy több populáció keveredésére utal.

Természetesen adott terhességi héthez igen különböző AFP-koncentrációk tartoznak, ezt tüntettük fel kvantilis határokkal. Olyan esetekben, ha vizsgált AFP-szint értéke kiesik ezen percentilisek által képzett csatornákból (> 90%, illetve < 10%), a pathológiás érték miatt gondolni kell a fetoplacentalis egység valamilyen zavarára.

A percentilis megoszlást a 2. ábrán, a medián görbéket a 3. ábrán, az átlagot, illetve annak kétszeres, illetve háromszoros szórással növelt értékét a 4. ábrán ábrázoltuk.

I. táblázat  
Az AFP-koncentráció normál megoszlása egészséges magzatot viselő terhesek szérumában a terhesség 13–22. hetében  
(Debreceni Női Klinika, Genetikai Tanácsadás 1982. január 1. – június 30.)

| Terhességi hét | n   | Szélső értékek | Átlag $\bar{X}$ | $s_x$ | $\bar{X} + 2s_x$ | $\bar{X} + 3s_x$ | Percentilis   | Medián értékek |
|----------------|-----|----------------|-----------------|-------|------------------|------------------|---------------|----------------|
|                |     |                |                 |       |                  |                  | 10 25 75 90   | M 2 M 2,5 M    |
| 13-14          | 124 | 4,5–54         | 21,44           | 9,84  | 41,13            | 50,97            | 11 15 26 35   | 20 40 55       |
| 15             | 236 | 8,6–67         | 28,34           | 12,22 | 52,78            | 65,0             | 15 19,5 35 47 | 27 54 67,5     |
| 16             | 152 | 6,2–78         | 33,85           | 13,62 | 61,10            | 74,73            | 18 24 41 51   | 32 64 80       |
| 17             | 87  | 16–92,5        | 41,91           | 14,80 | 71,67            | 86,55            | 25 34 50 59   | 39 78 97       |
| 18             | 79  | 11–86          | 43,50           | 19,11 | 81,71            | 100,82           | 19 28 54 75   | 41 82 105      |
| 19             | 86  | 11,5–124       | 53,52           | 22,80 | 99,12            | 121,93           | 26 38 66 90   | 52 104 130     |
| 20             | 52  | 20–137         | 62,88           | 26,06 | 115,0            | 141,06           | 34 44 76 101  | 62 124 155     |
| 21-22          | 28  | 30–130         | 71,05           | 21,90 | 114,0            | 136,73           | 50 54 88 100  | 71 142 177,5   |



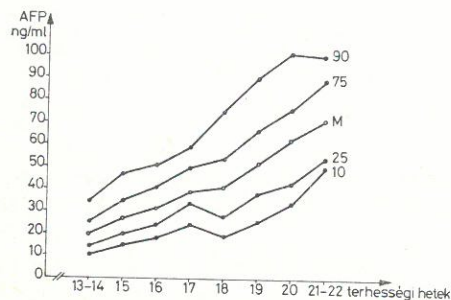
1. ábra. Anyai szérum AFP-koncentráció értékek a 13–22. gestációs héten

### Megbeszélés

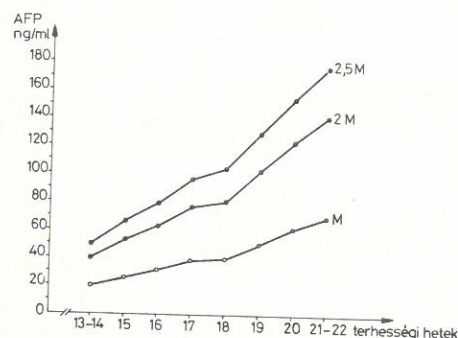
Ma már az anya szérumának AFP-meghatározásán alapuló szűrés szervezésére vonatkozóan számos tapasztalat áll rendelkezésre [3].

Egész országot érintő programról még nincs tudomásunk, de elképzelhető, hogy az automatizált módszerek feltételeivel és megfelelő ultrahangkészülékkel

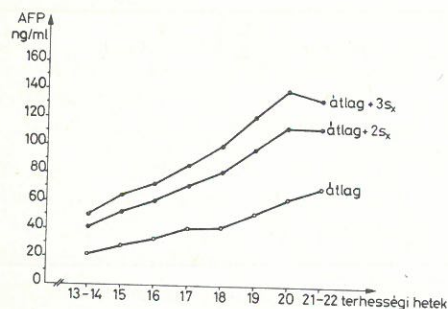
rendelkező intézetek a közeljövőben erre lehetőséget nyújtanak. A szűrés megszervezése pillanatnyilag elsősorban anyagi kérdés, éppen ezért a részleteit nagyon át kell gondolni, és a fontosságát az egészségügy más sürgős feladataival össze kell vetni.



2. ábra. Anyai szérumban AFP percentilis értékek



3. ábra. Anyai szérumban AFP-koncentráció medián értékei a 13-22. gestációs héten



4. ábra. Anyai szérumban AFP-koncentráció átlag, átlag + 2s\_x és + 3s\_x értékei

Választ kell adni azokra a kérdésekre, hogy a szűrést, hogyan kellene megszervezni, mit lehetne vele elérni, milyen problémákat okozna, és végül azt is tisztázni kell, hogy országos bevezetése hazánkban reálisnak látszik-e [11]. Megyei szűrésekkel már vannak biztató eredmények [10].

Lényeges hangsúlyozni, hogy megfelelő felbontó képességű ultrahangkészülék nélkül a terhesek AFP-szűrése nem képzelhető el. Ezért az ultrahangszűrés gondolatának elterjesztését ma is elsődlegesen fontosnak tartjuk [11, 15]. Ehhez jól kapcsolódik a terhesek szérumban AFP-meghatározásán alapuló szűrés és a két módszer együttesen látványosan javíthatja a perinatalis eredményeket.

Az AFP-meghatározásokat a radioimmunoassay-vel végeztük, amely gyors, érzékeny, specifikus és tapasztalataink szerint is igen megbízható a szérumban AFP-koncentrációjának pontos meghatározására. A jövőben az olcsóbb enzimoassay (ELISA) kipróbálását is tervezzük, előbb azonban szükségesnek láttuk RIA-val meghatározni a standard értékeket.

A patológiás állapotok esetében észlelt kóros értékek megbízhatóságáról és klinikai hasznosíthatóságáról pedig a továbbiakban kívánunk beszámolni.

#### Irodalom

1. Bergstrand, C. és Czar, B.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 8, 174 (1956).
2. Brock, D. J. H.: Prenatal Diagnosis of Neural Tube Defects. In: Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine. Ed. H. K. Weitzel és J. Schneider, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1977. p. 1.
3. Brock, D. J. H. és mtsai: Lancet I, 700 (1977).
4. Dattwyler, R. J. és mtsai: Nature 256, 655 (1975).
5. Gitlin, D.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 259, 7 (1975).
6. Herpay, G. és mtsai: Magy. Nőorv. L. 38, 643 (1975).
7. Johansson, S. G. O. és mtsai: Acta obstet. gynec. scand. Suppl. 69, 5 (1977).
8. Kjessler, B. és Johansson, S. G. O.: Acta obstet. gynec. scand. Suppl. 69, 5 (1977).
9. Norgaard-Pedersen, B. és mtsai: Clin. Genet. 7, 170 (1975).
10. Pácsa, S. és Pejtsik B.: Orv. Hetil. 121, 151 (1980).
11. Papp Z.: Genetikai betegségek

prenatális diagnosztikája. Medicina, Budapest, 1980. — 12. Papp, Z. és mtsai: Magy. Nőorv. L. 38, 651 (1975). — 13. Rouslahti, E. és Seppala, M.: Int. J. Cancer 7, 218 (1971). — 14. Sváb, J.: Bőrkémi módszerek a kutatásban. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 1981. — 15. Tóth, Z.: Magy. Nőorv. L. 45, 74 (1982).

Ключевые слова: сывороточный АФП, беременность, профилактика.

Szabó, M., Teichmann, F., Harcsányi, A., Török O., Bede, E., Nagy, E. and Papp, Z.: The normal concentration of maternal serum AFP between the 13-22 gestational weeks

The serum AFP concentration of gravidas belonging to our region was determined by radioimmunoassay method between the 13-22 th gestational weeks. The method and the distribution of concentration values are described. The authors survey some problems of the screening based on AFP determination and the suitable connection of the method with the routine ultrasonic screening of pregnancies is stressed.

Key words: maternal Se-AFP, gestation, screening

Közlésre elfogadva: 1983. február 15.