

## Alpha fetoprotein levels in normal Thai infants.

ขง ภู่วรรณ\* อภิรดี เทียมบุญเลิศ\*  
ลินดา วิมลเก็จ\* ปรีชา เลาทศณากร\*\*

Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolkej L, Laohakunakorn P. Alpha fetoprotein levels in normal Thai infants. Chula Med J 1988 Sep; 33(9) : 675-678

*Alpha fetoprotein is a glycoprotein with a molecular weight of 6,100 - 7,500 daltons. It is an oncofetal antigen associated with prenatal development, and with hepatic and germ cell tumors. It is produced in the fetus by the yolk sac and fetal liver cells. This study is to report the serum alpha fetoprotein levels in normal premature and term neonates and infants of various ages. Serum alpha fetoprotein levels were measured in serum of 175 normal infants by ELISA method. There were 17 premature neonates, 25 full term newborns and 133 infants of ages ranging from 1 month to 1 year. The premature neonates had alpha fetoprotein levels of  $92,200 \pm 54,496$  ng/ml and term neonates had  $50,283 \pm 43,171$  ng/ml. The levels progressively declined and approached the adult level at 6-9 months of age. The age dependent normal alpha fetoprotein levels provided in this study would improve the clinical diagnosis of hepatobiliary disease in infants.*

Reprint request : Poovorawan Y, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 8, 1989.

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* โรงพยาบาลสมเด็จพระศรีราชา

Alpha fetoprotein เป็น glycoprotein มีปริมาณ น้ำตาลอยู่ประมาณร้อยละ 3.4 ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน จำนวน 590 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 6100-7500 daltons เป็นโปรตีนที่พบในน้ำคร่ำสร้างโดย yolk sac และ เซลล์ตับทารก เริ่มตรวจพบเมื่อทารกในครรภ์อายุได้ 4 อาทิตย์ และจะค่อยๆ เพิ่มสูงขึ้น โดยมีระดับสูงสุดในช่วงตั้ง ครรภ์ได้ 13-15 อาทิตย์ และจะค่อย ๆ ลดต่ำลงเมื่อใกล้คลอด ในสตรีตั้งครรภ์ระดับ alpha fetoprotein ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นจนสูงสุดในช่วงตั้งครรภ์ได้ประมาณ 30 สัปดาห์<sup>(1)</sup>

ทารกเมื่อแรกคลอดสามารถตรวจวัดระดับ alpha fetoprotein ในเลือดได้ในระดับที่สูง และจะค่อย ๆ ลดต่ำลง เมื่ออายุมากขึ้น และจะมีระดับเท่ากับเด็กโตและผู้ใหญ่ หลังอายุ 6 เดือน<sup>(2)</sup>

alpha fetoprotein มีประโยชน์ในทางคลินิกมากมาย<sup>(3)</sup> เช่น การตรวจในสตรีตั้งครรภ์ หรือในน้ำคร่ำ ช่วยวิเคราะห์ถึงความผิดปกติของทารกในครรภ์ได้ เช่น neural tube defects ต่าง ๆ เป็นต้น<sup>(4-7)</sup> ในทารกและเด็ก สามารถนำมาช่วยในการวินิจฉัยช่วยสนับสนุนโรคตับ เช่น มะเร็งตับ<sup>(3,8)</sup> embryonal cell tumor<sup>(3,8)</sup> การแปลผล alpha fetoprotein ในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 1 ขวบ จะมีปัญหา มาก เพราะระดับ alpha fetoprotein จะค่อย ๆ ลดลงมาหลังคลอด เนื่องจากขณะนี้ยังไม่มียข้อมูลค่าปกติของ serum alpha fetoprotein ในเด็กไทยที่จะใช้เป็นบรรทัดฐานเปรียบเทียบ ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาหาระดับ alpha fetoprotein ในเด็กไทยปกติ เพื่อใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงต่อไป

## วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาแบบ cross section เป็นเด็กปกติที่ มารับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และสามารถ ได้รับการติดตาม เป็นเด็กที่มารดาตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี 62 คน เด็กปกติที่ตรวจไม่พบไวรัสตับอักเสบบีในมารดา 113 คน เป็นทารกแรกคลอด 42 คน แบ่งเป็นทารกคลอด ก่อนกำหนดน้ำหนักน้อย (1800-2500 กรัม) 17 คน ครบ กำหนด 25 คน ทารกแรกคลอด ใช้เลือกจากสายสะดือ 17 ทารกคลอดก่อนกำหนด (ทารกน้ำหนักน้อย 1800-2500 กรัม 15 คน ครบกำหนด 2 คน) จากการเจาะเข้าเส้นเลือดดำ 25 คน ทารกทุกคนร่างกายแข็งแรงไม่มีอาการโรคตับ และ ตรวจไม่พบไวรัสตับอักเสบบี ในเลือด เลือดของทารกทุกคนจะปั่นแยกนำเหลืองและเก็บไว้ที่  $-20^{\circ}\text{C}$  จนถึงวันตรวจ

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจวัดหาระดับ alpha fetoprotein โดยวิธี ELIAS (Enzygnost-AFP) Behringwerke AG, Marburg, W. Germany โดยหลักการ sandwich มีวิธีการดังนี้คือ incubate น้ำเหลืองที่มี alpha fetoprotein ให้จับกับแอนติบอดี ที่ติดอยู่กับผิวของหลอดทดลองพลาสติก เทน้ำเหลืองทิ้งและล้างหลอดแก้ว ใส่ peroxidase conjugated antibodies ต่อ human alpha fetoprotein ลงไปล้างส่วน enzyme-conjugated antibodies ที่เหลือออกไป ใส่  $\text{H}_2\text{O}_2$  ใน chromogen และ หยุดปฏิกิริยา ด้วยกรด sulphuric วัดเปรียบเทียบกับที่ เกิดขึ้นกับ control และ standard ด้วย photometer โดยใช้ wavelength 492 nm ใช้ น้ำกลั่นเป็น blank

วิธีนี้มีความไวในการทดสอบที่ 0.75 ng/ml

## ผล

จากการตรวจวัดหาระดับ alpha fetoprotein ใน เลือดทารกปกติ จะเห็นว่าระดับ serum alpha fetoprotein ใน ทารกแรกเกิดมีค่าสูงมาก โดยพบว่าทารกคลอดก่อนกำหนด มีค่าเฉลี่ย  $92200 \pm 54496$  ng/ml ทารกคลอดครบกำหนดมี ค่าเฉลี่ย  $50283 \pm 43171$  ng/ml และจะค่อย ๆ ลดลง อย่าง รวดเร็วรายละเอียดแสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 1

## วิจารณ์

ค่าปกติ serum alpha fetoprotein จะสูงมากใน ทารกแรกเกิด โดยเฉพาะทารกที่คลอดก่อนกำหนด ระดับจะ ยิ่งสูงมากขึ้น และมีสัดส่วนกลับกับอายุครรภ์ ฉะนั้นการแปล ผล serum alpha fetoprotein จำเป็นต้องคำนึงถึงอายุครรภ์ ของทารกแรกคลอดด้วย ระดับ alpha fetoprotein จะลดลง อย่างรวดเร็ว โดยมีครึ่งอายุ (half life) ในช่วงแรกเกิดถึง 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน เท่ากับ 11 วัน และเท่ากับ 33 วันเมื่ออายุ ระหว่าง 2 เดือน ถึง 4 เดือน<sup>(2)</sup> ทั้งนี้เนื่องเพราะอัตราการ สร้าง alpha fetoprotein ในทารก เพราะในภาวะ ธรรมดา alpha fetoprotein จะมีครึ่งอายุประมาณ 3.5 ถึง 5 วัน<sup>(9,10)</sup> เห็นได้ชัดจากการผ่าตัดเอาเนื้องอกตับออกและ วัดหาครึ่งอายุของ alpha fetoprotein<sup>(11)</sup>

alpha fetoprotein ที่ศึกษาในรายงานนี้มีค่าใกล้เคียงกับรายงานที่มีการศึกษาในต่างประเทศ<sup>(2)</sup> ค่า alpha fetoprotein ในเด็กทารกมีค่าสูงมากทำให้การตรวจวัดในแต่ละคนมีความแตกต่างกันมากในเด็กที่อายุมากขึ้นค่าจะ

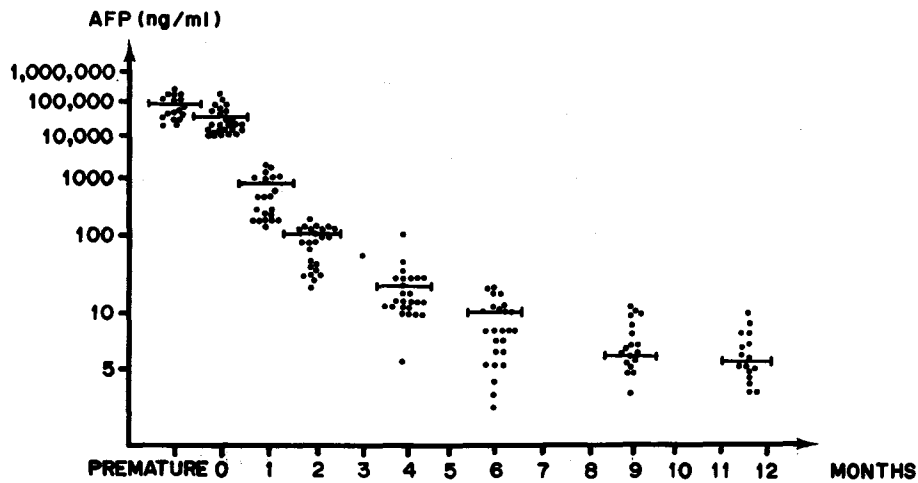


Figure 1. Alpha fetoprotein levels in normal infants.

Table 1. Serum alpha fetoprotein in normal infants at various ages.

<u>Age</u>	<u>No.</u>	<u>Mean+SD (ng/ml)</u>
Newborn		
premature	17	92200.12±54496
full term	25	50283.00±43171
1 month	25	959.29±1032
2 month	25	105.09±60
4 month	25	31.41±22.05
6 month	25	10.63±6.55
9 month	22	6.79±3.89
12 month	22	5.93±2.06

ลดลงอย่างรวดเร็วและจะมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานลดลงอย่างเห็นได้ชัด

alpha fetoprotein มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคได้ เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งตับ hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, ผู้ป่วย testicular และ ovarian tumor โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ที่มาจาก germ เซลล์ เช่น embryonal cell tumor ระดับ alpha fetoprotein จะสูงมากสูงกว่าผู้ป่วยที่เป็น metastatic tumor ที่ตับ<sup>(3)</sup>

alpha fetoprotein ที่สร้างมาจากตับ และ yolk sac สามารถแยกออกจากกันได้ โดยใช้ Concanavalin-A affinity column chromatography หรือ Concanavalin A affinity crossed immunoelectrophoresis แยกชนิดเนื้องอก

ที่เป็น embryonal cell ที่มาจาก yolk sac และเนื้องอกที่มาจากตับได้<sup>(9)</sup>

alpha fetoprotein ยังสามารถนำมาใช้ในการติดตามการรักษาในผู้ป่วยเนื้องอกได้อีกด้วย เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งตับและสามารถตัดออกได้หมด ระดับ alpha fetoprotein จะลดต่ำลงตามครึ่งอายุ<sup>(11)</sup>

นอกจากนี้ alpha fetoprotein ยังพบสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับที่มีเซลล์ regeneration สามารถใช้บอกพยากรณ์โรคในผู้ป่วยตับวายได้ถ้าตรวจพบ alpha fetoprotein ในระดับสูง จะมีพยากรณ์โรคดีกว่า<sup>(12)</sup>

เคยมีผู้ใช้ระดับ alpha fetoprotein มาใช้แยกทารกที่เป็นตับอักเสบและท่อน้ำดีตีบตัน การแยกดังกล่าวไม่

สามารถแยกออกจากกันได้ชัดเจน ทั้งนี้เพราะทารกจะมีระดับ alpha fetoprotein สูงอยู่แล้ว<sup>(13, 14)</sup> และใช้ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย tyrosinemia<sup>(15)</sup>

ในเด็กเล็ก ระดับ alpha fetoprotein จะลดลงมาเท่ากับเด็กโตปกติ เมื่ออายุ 6-9 เดือน การแปลผลในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 6 เดือน จึงต้องเปรียบเทียบกับค่าปกติตามอายุด้วย

## อ้างอิง

1. Bergstrand CG. Alphafetoprotein in paediatrics. *Acta Paediatr Scand* 1986 Jan ; 75(1) : 1-9
2. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981 Jan ; 15(1) : 50-2
3. Wepsic HT, Kirkpatrick A. Alpha-fetoprotein and its relevance to human disease. *Gastroenterology* 1979 Oct ; 77 (4) : 787-96
4. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972 Jul 29 ; 2 (7770) : 197-9
5. Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum fetoprotein measurement. *Lancet* 1973 Oct 27 ; 2 (7835) 923-4
6. Sellar MJ, Singer JD, Coltart TM, Cambell S. Maternal serum alphafetoprotein levels and prenatal diagnosis of neural tube defects. *Lancet* 1974 ; 1 : 428-9
7. Brock DJ, Bolton AE, Scrimgeour. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1974 Apr 27 : 1 (7861) : 767-8
8. Tsuchida Y, Kaneko M, Saito S, Endo Y. Differences in the structure of alpha-fetoprotein and its clinical use in pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 1985 Jun ; 20(3) : 260-5
9. Gitlin D. Normal biology of alpha fetoprotein. *Ann NY Acad Sci* 1975 Aug ; 259 : 7-16
10. Seppala M. Fetal pathophysiology of human alpha fetoprotein. *Ann NY Acad Sci* 1975 Aug ; 259 : 59-73
11. McIntire KR, Vogel CL, Primack A Waldmann TA, Kyalwayi SK. Effect of surgical and chemotherapeutic treatment on alpha fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1976 Feb; 37(2) : 677-83
12. Karvountzis GG, Redecker AG. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. *Ann Intern Med* 1974 Feb; 80(2) : 156-160
13. Johnston DI, Mowat AP, Orr H, Kohn J. Serum alpha fetoprotein levels in extrahepatic biliary atresia, idiopathic neonatal hepatitis and alpha 1 antitrypsin deficiency. (Piz) *Acta Paediatr Scand* 1976 Sep ; 65(5) : 623-9
14. Andres JM, Lilly JR, Altman RP, Walker WA, Alpert E. Alpha-fetoprotein in neonatal hepatobiliary disease. *J Pediatr* 1977 Aug ; 91(2) : 217-21
15. Hostetter MK, Levy HL, Winter HS, Knight GJ, Hoddow JE. Evidence for liver disease preceding amino acid abnormalities in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1983 May 26 ; 308(21) : 1265-7

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกคนในโครงการวิจัยไวรัสตับอักเสบบี ของหน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ช่วยในการรวบรวมน้ำเหลือง เพื่อการศึกษาวิจัยนี้