

آزمون‌های عملکرد تیروئید قبل و پس از تعویض خون در نوزادان مبتلا به افزایش بیلیروبین خون*

دکتر رامین ایرانیپور^۱، دکتر مهین هاشمی‌پور، دکتر مجید حمیدی، دکتر ایرج حق‌شناس

چکیده مقاله

مقدمه. غربالگری هیپوتیروئیدی مادرزادی در هفته اول پس از تولد لازم است. در این مطالعه تأثیر تعویض خون در نتایج آزمون‌های عملکرد تیروئید در نوزادانی که به علت زردی تعویض خون شده‌اند و آزمون غربالگری قبل از تعویض خون در آنها انجام نشده است، بررسی شده است.

روشها. در یک مطالعه مشاهده‌ای، ۱۸ نوزاد رسیده با سن حاملگی بیش از ۳۷ هفته که به علت زردی به بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی اصفهان مراجعه نموده و نیاز به تعویض خون داشتند، انتخاب شدند. تعویض خون به میزان دو برابر حجم خون نوزاد با خون یک فرد دهنده بالغ انجام شد. هورمون‌های تیروئید (T_3 ، T_4 ، TSH)، قبل از تعویض خون، بعد از تعویض خون و یک هفته پس از تعویض خون اندازه‌گیری و مقایسه شد.

نتایج. میانگین غلظت هورمون‌های T_4 و TSH قبل از تعویض خون بالاتر از کیسه خون (خون دهنده) بود ($P < 0/05$) ولی در مورد هورمون T_3 تفاوت وجود نداشت ($P > 0/05$). پس از تعویض خون میانگین غلظت T_4 و TSH نسبت به قبل از تعویض خون کاهش نشان داد ($P < 0/05$) ولی هنوز از نمونه کیسه خون بالاتر بود ($P < 0/05$). در مورد T_3 قبل و بعد از تعویض خون تفاوت وجود نداشت ($P > 0/05$). پس از هفت روز، مقادیر T_4 و TSH نسبت به بعد از تعویض خون افزایش نشان داد ($P < 0/05$) ولی با مقادیر قبل از تعویض خون تفاوت نداشت. ولی T_3 افزایش بیشتری نشان داد و حتی از مقادیر قبل از تعویض خون به طور معنی‌داری بالاتر بود.

بحث. در نوزادان T_4 و TSH بعد از تعویض خون بطور مشخصی کاهش می‌یابد ولی پس از یک هفته به مقادیر اولیه خود می‌رسد. با توجه به اینکه برای غربالگری از اندازه‌گیری T_4 و TSH استفاده می‌شود، به نتایج این آزمایشها یک هفته بعد از تعویض خون می‌توان اطمینان کرد.
● واژه‌های کلیدی. تعویض خون، آزمون‌های عملکرد تیروئید، هیپربیلیروبینمی، طب نوزادان.

مقدمه

کم کاری مادرزادی غده تیروئید به صورت تک‌گیر و یا به صورت ارثی همراه یا بدون گواتر دیده می‌شود. در موارد شدید علائم طی چند هفته اول زندگی ظاهر می‌شود و در موارد خفیف علائم ماه‌ها پس از تولد ظاهر می‌گردد. هورمون‌های تیروئید در عملکرد بیولوژیک همه اعضای بدن اثر می‌گذارد و

در صورتی که به علت عدم تشخیص، درمان به هنگام انجام نشود، رشد جسمی و ذهنی مختل می‌گردد. به علت اهمیت تشخیص و درمان به موقع در پیشگیری از عوارض این بیماری در بسیاری از مراکز بهداشتی جهان، کلیه نوزادان در آغاز تولد برای تشخیص این بیماری بررسی می‌گردند (۱). در ایران متأسفانه هنوز این کار متداول نمی‌باشد. برای تفسیر آزمون‌های عملکرد تیروئید در نوزادان باید عوامل مختلفی مانند سن حاملگی، وزن نوزاد و سن نوزاد بعد از تولد و بیماری نوزاد در نظر گرفته شود. هنگام تولد، ترشح TSH به طور ناگهانی به علت استرس، سرما و بستن بند ناف افزایش می‌یابد (TSH surge)، به طوری که نیم ساعت پس از تولد غلظت آن به 70 units/ml می‌رسد. غلظت TSH به تدریج کاهش می‌یابد و دو روز پس از تولد به کمتر از 10 units/ml می‌رسد. به دنبال TSH surge هورمون T_3 در حدود ۴ ساعت پس از تولد به حدود 300 نانوگرم در دسی لیتر افزایش می‌یابد. بیشترین قسمت T_3 از تبدیل T_3 به T_4 حاصل می‌گردد. با توجه به تغییرات فوق، بهترین زمان غربالگری پس از روز دوم می‌باشد. در نوزادان نارس، T_3 و T_4 کمتر و TSH surge نیز کمتر می‌باشد و به دنبال آن افزایش T_3 و T_4 آهسته‌تر صورت می‌گیرد. بنابراین برای تفسیر آزمون‌های تیروئید در یک نوزاد از زمان انجام آزمایش و وزن نوزاد و سن حاملگی آن باید اطلاع داشته باشیم (۲).

سؤالی که مطرح می‌شود این است که آیا تعویض خون هم می‌تواند در نتایج آزمون‌های عملکرد تیروئید تأثیرگذار باشد؟ مواردی وجود دارد که به علت ناسازگاری‌های خونی (ABO یا RH)، کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز ($G6PD$) یا به علل نامعلوم، بیلیروبین به حدی می‌رسد که تعویض خون در نوزاد انجام می‌شود و در روزهای آینده برای غربالگری روتین یا به علت علائم مشکوک به هیپوتیروئیدی نیاز به بررسی عملکرد غده تیروئید می‌باشیم. تاکنون در مورد تأثیر تعویض خون بر نتایج آزمون‌های عملکرد تیروئید، مطالعات بسیار محدودی انجام شده است. در یک مطالعه عملکرد تیروئید در نوزادانی که به علت زردی همولیتیک تعویض خون شده‌اند مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که در حین

* این طرح با شماره ۲۹۲۸۸ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده است و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.
E-mail: rmirp@yahoo.com

جدول ۱. میانگین هورمون‌های تیروئید در کیسه دهنده خون و در نوزادان در قبل، بعد و یک هفته پس از تعویض خون

| هورمون‌های تیروئید (میانگین \pm انحراف معیار) | | | نمونه خون |
|---|------------------|--------------------|--------------------------|
| TSH (units/ml) | T4 (μ g/dl) | T3 (ng/dl) | |
| 6/61 \pm 6/71 | 10/92 \pm 2/57 | 107/72 \pm 24/25 | قبل از تعویض خون |
| 1/95 \pm 2/51 | 5/19 \pm 1/42 | 99/76 \pm 21/42 | کیسه دهنده خون |
| 2/74 \pm 2/30 | 6/62 \pm 1/95 | 99 \pm 14/02 | بلافاصله پس از تعویض خون |
| 5/86 \pm 11/18 | 10/65 \pm 2/94 | 120/61 \pm 29/12 | یک هفته پس از تعویض خون |

TSH و Paired T Test مقایسه شد. در مورد TSH نمونه کیسه خون و TSH هفت روز پس از تعویض خون که توزیع نرمال نداشتند، از آزمون Wilcoxon استفاده شد. کلیه فرضیات در سطح خطای ۰/۰۵ آزمون گردید.

نتایج

از ۱۸ نوزادی که تعویض خون شدند، ۷ نفر پسر و ۱۱ نفر دختر بودند. میانگین وزن نوزادان $2/85 \pm 0/34$ کیلوگرم و میانگین سن نوزادان در هنگام تعویض خون $6/05 \pm 1/14$ روز بود. میانگین بیلی‌روبین در زمان تعویض خون $22/44 \pm 2/27$ میلی گرم در دسی‌لیتر بود.

میانگین TSH قبل از تعویض خون بالاتر از نمونه کیسه خون بود ($P < 0/001$) (جدول ۱). میانگین TSH بلافاصله بعد از تعویض خون پائین‌تر از نمونه قبل از تعویض خون بود ($P < 0/05$). میانگین TSH بلافاصله پس از تعویض خون بالاتر از نمونه کیسه خون بود ($P < 0/05$). بین میانگین TSH قبل از تعویض خون و یک هفته پس از تعویض خون تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

میانگین T4 قبل از تعویض خون بالاتر از نمونه کیسه خون بود ($P < 0/001$). میانگین T4 بلافاصله بعد از تعویض خون پائین‌تر از نمونه قبل از تعویض خون بود ($P < 0/001$). میانگین T4 بلافاصله پس از تعویض خون بالاتر از نمونه کیسه خون بود ($P < 0/05$). بین میانگین T4 قبل از تعویض خون و یک هفته پس از تعویض خون تفاوت وجود نداشت ($P > 0/05$).

میانگین غلظت T3 قبل از تعویض خون با نمونه کیسه خون تفاوت نداشت ($P > 0/05$). میانگین T3 قبل از تعویض خون با بلافاصله پس از تعویض خون تفاوت نداشت ($P > 0/05$). میانگین T3 قبل از تعویض خون و T3 نمونه کیسه خون تفاوت وجود نداشت ($P > 0/05$). میانگین غلظت T3 در هفت روز پس از تعویض خون بالاتر از T3 قبل از تعویض خون بود ($P < 0/05$).

بحث

نتایج این تحقیق مشخص نمود که T4 و TSH بعد از تعویض خون بطور مشخص کاهش پیدا می‌کند ولی پس از هفت روز به اندازه قبل از تعویض خون می‌رسد ولی در مورد T3 نه تنها تغییری در اندازه آن پس از تعویض خون ایجاد نمی‌شود بلکه T3 هفت روز بعد، بالاتر از T3 قبل از تعویض

تعویض خون و بلافاصله پس از آن به صورت مشخص هورمون‌های تیروئید کاهش یافته است ولی در این تحقیق پیگیری بیشتر نشده است که در چه زمانی هورمون‌های تیروئید به حد طبیعی باز می‌گردند (۳).

با توجه به اهمیت تشخیص کم‌کاری غده تیروئید در نوزادان و با توجه به اینکه در مورد تأثیر تعویض خون بر عملکرد غده تیروئید مطالعه جامعی انجام نشده است، در این مطالعه عملکرد تیروئید در نوزادان قبل و بعد از تعویض خون و هفت روز پس از تعویض خون (با توجه به مطالعات قبلی برای ارزیابی زمان طبیعی شدن آزمون‌های عملکرد تیروئید نوزاد، فاصله یک هفته مناسب است) مورد بررسی قرار گرفت.

روشها

این مطالعه یک مطالعه مشاهده‌ای و مقطعی بوده که در نیمه اول سال ۱۳۸۰ در بخش‌های نوزادان مراکز پزشکی الزهرا (س) و شهید بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه نوزادانی بودند که به علت زردی در بخش نوزادان بستری شده و بیلی‌روبین آنها به حد تعویض خون رسیده بود. برای حذف عوامل مخدوش‌کننده‌ای که بر تغییرات هورمون‌های تیروئید تأثیرگذار می‌باشند، نوزادانی انتخاب شدند که سن حاملگی بالاتر از ۳۷ هفته و سن بالاتر از ۵ روز داشتند و همچنین بر اساس معاینه بالینی و آزمایش‌ها به غیر از زردی مشکل خاص و بیماری دیگری نداشتند. در شروع مطالعه رضایت‌نامه کتبی از والدین برای انجام آزمایش‌ها گرفته شد. با رعایت معیارهای فوق ۲۰ نوزاد انتخاب شد که به علت عدم پیگیری ۲ نوزاد برای آزمایش‌های یک هفته بعد، حجم نمونه نهایتاً به ۱۸ نفر رسید.

سطوح T4، T3 و TSH سرم نوزادان در شروع تعویض خون و بلافاصله بعد از تعویض خون اندازه‌گیری شد. این هورمون‌ها در کیسه دهنده خون که از افراد بالغ گرفته شده بود، نیز اندازه‌گیری شد. حجم خون تعویضی دو برابر حجم خون هر نوزاد بود. یک هفته بعد مجدداً هورمون‌های فوق در نوزادان اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری هورمون‌های T3 و T4 به روش (RIA) (Radioimmunoassay) و TSH به روش IRMA (Immunoradiometric Assay) با کیت‌های شرکت کاوشیار ایران توسط یک نفر کارشناس علوم آزمایشگاهی در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س) انجام شد.

اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با آزمون آماری

ولی نداشتن تغذیه مناسب در چند روز اول تولد که خود عاملی برای افزایش بیلیروبین در این نوزادان نیز می‌بود، می‌تواند منجر به چنین حالتی گردد و T₃ را به پائین‌تر از حد طبیعی خود برساند تا در نتیجه T₃ نوزاد قبل از تعویض خون با T₃ نمونه کیسه خون از نظر آماری برابر گردد، ولی پس از یک هفته به تدریج با بهبود وضعیت عمومی نوزاد و تغذیه مناسب‌تر، T₃ به حد طبیعی خود رسیده است و حتی از نمونه قبل از تعویض خون بطور معنی‌داری بالاتر رفته است.

در مورد تغییرات TSH باید به اثر بازخوردی (feedback) محور هیپوفیز و تیروئید توجه نمود. در این محور یا افزایش هورمون‌های تیروئید، ترشح TSH مهار می‌گردد. در مورد افزایش ترشح TSH در پاسخ به کاهش ناگهانی هورمون‌های تیروئید گزارشهای مختلفی وجود دارد. در یک مطالعه حیوانی، تعویض خون در سگ‌های سالم با خون سگ‌هایی که تیروئیدکتومی و هیپوفیزکتومی شده بودند، انجام شد (۷). در واقع خون سگ‌های سالم با خونی تعویض شد که از نظر هورمون‌های تیروئید و TSH پائین‌تر از حد طبیعی بود. پس از آزمایشهای مکرر، FT₄ پس از ۵ روز و TSH پس از دو هفته در سگ‌های سالم تعویض خون شده به حد طبیعی خود رسید. البته این مطالعه علت عدم افزایش TSH پس از ۲ هفته را به علت روشهای اندازه‌گیری TSH می‌داند. همچنین در مطالعات دیگری بر روی خرگوش و موش نیز تأکید شده است که بعد از تیروئیدکتومی در این حیوانات، چند روز طول می‌کشد تا سطح TSH افزایش یابد (۷).

در مطالعه حاضر نیز پس از تعویض خون گرچه T₄ کاهش واضحی دارد ولی TSH نیز کاهش نشان می‌دهد و با توجه به اینکه در حین تعویض خون T₄ بطور پیشرونده کاهش یافته است ولی محور هیپوفیز - تیروئید فرصت کافی برای ترشح TSH را پیدا نکرده است و در نتیجه TSH پس از تعویض خون نیز پایین گزارش شده است. با توجه به اینکه نیمه عمر TSH، نیم ساعت و سرعت تولید هورمون $150-40$ miu/day می‌باشد (۸)، ترشح هورمون TSH، به تدریج افزایش می‌یابد. به علت ملاحظات اخلاقی خون‌گیری‌های مکرر پس از تعویض خون از نوزاد برای تعیین حداقل زمانی که آزمون‌های عملکرد تیروئید به حد طبیعی می‌رسد، امکان‌پذیر نبود ولی می‌توان حداقل این نتیجه را گرفت که پس از گذشت یک هفته از تعویض خون به نتیجه آزمون‌های عملکرد تیروئید می‌توان اطمینان کرد.

قدردانی و تشکر

از زحمات جناب آقای دکتر آبتین حیدرزاده (مشاور آمار و پژوهش) و از جناب آقای عطایی، کارشناس آزمایشگاه مرکز پزشکی الزهرا (س) به خاطر انجام آزمایشها و سرکار خانم شیخ زاده سرپرستار بخش نوزادان مرکز پزشکی الزهرا (س) که در امر نمونه‌گیری و پیگیری موارد، نهایت همکاری را داشتند، قدردانی می‌شود.

خون می‌باشد. در مطالعه مشابهی بر روی نوزادانی که به علت زردی همولیتیک تعویض خون شده بودند، غلظت هر سه هورمون T₃، T₄ و TSH قبل از تعویض خون بالاتر از کیسه خون بود و پس از تعویض خون بطور معنی‌داری کاهش پیدا نمود (۳). در مطالعه دیگری در سال ۱۹۸۱ در دانشگاه پیتزبورگ اثر تعویض خون بر روی هورمون‌های T₃، T₄، FT₄ و TSH در نوزادان با زردی همولیتیک و در نوزادان نارس بدحال ارزیابی شد. در مورد نوزادانی که زردی همولیتیک (ناساگاری خون) داشتند، T₃، T₄ و TSH قبل از تعویض خون بالاتر از کیسه خون و بعد از تعویض خون بطور معنی‌داری نسبت به قبل از تعویض خون کاهش یافت ولی مقادیر T₄ و TSH بعد از تعویض خون با کیسه خون تفاوتی نداشت و فقط T₃ و FT₄ بعد از تعویض هنوز از مقادیر کیسه خون بالاتر بود. آزمایش‌ها پس از ۷۲ ساعت نشان داد که مقادیر T₄ و FT₄ به مقادیر قبل از تعویض خون رسیده است. در این مطالعه در مورد نوزادان نارس بدحال، T₄ و FT₄ قبل از تعویض پائین‌تر از کیسه خون بود ولی T₃ و TSH قبل از تعویض خون با کیسه خون تفاوتی نداشت و به علت فوت این نوزادان مقادیر بعدی قابل پیگیری نبود (۴).

مطالعه حاضر از جهاتی با مطالعه دانشگاه پیتزبورگ تفاوت دارد ولی برخی از نتایج مشابه با آن مطالعه می‌باشد. در مطالعه حاضر علت زردی نوزادی علل همولیتیک نبود و نوزادان هیچکدام نارس و بدحال نبودند. با توجه به اینکه میانگین هورمون‌های تیروئید در نوزادان به طور متوسط بالاتر از بالغین می‌باشد (به علت TSH Surge پس از تولد) و همچنین نیمه عمر T₄ که تقریباً ۵ روز و T₃ که کمتر از یک روز و TSH که تقریباً نیم ساعت می‌باشد (۵). بالاتر بودن هورمون‌های T₄، TSH و T₃ نوزادان از نمونه کیسه خون (متعلق به فرد بالغ) قابل انتظار می‌باشد. با توجه به اینکه در تعویض خون تقریباً ۸۰٪ خون نوزاد تعویض می‌گردد و هورمون‌های کیسه خون کمتر از نوزاد می‌باشد، کاهش هورمون‌های تیروئید پس از تعویض خون قابل انتظار می‌باشد (۶). ولی در مطالعه حاضر در مورد T₃ این مطلب صدق نمی‌کرد. زیرا T₃ قبل از تعویض خون با T₃ کیسه خون و T₃ پس از تعویض خون تفاوت معنی‌داری نداشت. برای توضیح علت احتمالی این مطلب، ذکر این نکته لازم است که میانگین T₃ به طور طبیعی در نوزادان به طور مشخصی بالاتر از بالغین و در حدود ۲۲۵ng/dl (حداقل ۱۱۵ng/dl و حداکثر ۳۴۵ng/dl) می‌باشد ولی در نوزادان مورد مطالعه در این مطالعه قبل از تعویض خون میانگین غلظت T₃ برابر ۱۰۷/۷±۳۴/۳ng/dl بود که از حداقل طبیعی نیز کمتر بود (۱). این وضعیت احتمالاً به علت وجود حالت سندرم یوتیروئید بیمار (SES) می‌باشد. در این حالت در نوزادان بیمار غلظت T₄ در حداقل طبیعی و TSH طبیعی و T₃ بطور مشخص‌تر پائین می‌باشد (۱). البته T₄ و TSH در این حالت می‌تواند طبیعی یا پائین نیز باشد که بستگی به شدت بیماری و استرس در نوزاد دارد. نوزادان مورد مطالعه گرچه به جز زردی مشکل خاصی نداشتند

مراجع

- 1- Moshang T, Thornoton PS. Endocrine Disorder of the Newborn. In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG, editors. *Neonatology, Pathophysiology & Management of the Newborn*. Philadelphia, Lippincot 1999: 859-86.
- 2- Fisher DA. Disorder of the Thyroid in the newborn and infant. In : Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, Saunders Co. 1996: 51-70.
- 3- Milner RDG, Ratcliffe JG. Thyroid function during exchange transfusion. *Arch Dis Child* 1975; 50(1): 40-4.
- 4- Daneman D, Holzman IR, White C, Foley TP. Effects of exchange transfusion on neonatal thyroid function. *J Pediatr* 1981; 98(3): 482-4.
- 5- Larsen PR, Ingbar SH. The Thyroid gland. In: Wilson SD, Foster DW. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Saunders Co. 1992: 357-487.
- 6- Hinkes MT, Cloherty JP. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Cloherty JP, Stark AR, editors. *Manual of Neonatal care*. Philadelphia, Lippincott Raven 1998: 175-210.
- 7- Suematsu H, Matsuda K, Shizume K, Nakao K. Thyroid response to acute reduction of circulating thyroid hormone level. *Endocrinology* 1969; 84(5): 1161-5.
- 8- Kourides IA, Re RN, Weintraub BD. Metabolic clearance and secretion rates of subunits of human thyrotropin. *J Clin Invest* 1977; 59: 508-516.