

دانشور

پزشکی

بررسی فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادان با هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم

نویسندگان: دکتر سید محمد باقر اخوی راد^{۱*}، دکتر شیوا رفتی^۱، دکتر حاجیه برنا^۱، دکتر فرید زائری^۲ و مریم صفا بخش^۳

۱. استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

۲. دکترای آمار حیاتی

۳. دانشجوی پزشکی دانشگاه شاهد

Email: Akhavi19@hotmail.com

* نویسنده مسئول:

چکیده

مقدمه: هیپوتیروئیدی در گروه سنی نوزادان با شیوع جهانی یک در ۴۰۰۰ تولد زنده از لحاظ آثار جبران ناپذیری که بر تکامل مغزی و بهره هوشی می‌گذارد از اهمیت خاصی برخوردار است. از آنجا که ۹۰ درصد نوزادان مبتلا بدون علامت هستند، غربالگری نوزادان توصیه می‌شود. زردی طول کشیده شاید زودرس‌ترین علامت بیماری باشد.

روش کار: این بررسی یک مطالعه توصیفی از نوع مقطعی با هدف تعیین فراوانی هیپوتیروئیدی میان ۴۰۲ نوزاد مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم بستری در بیمارستان شهید مصطفی خمینی طی یک سال است. پس از روز سوم تولد، آزمون‌های تیروئیدی شامل T₄ و TSH روی نمونه خون وریدی نوزاد انجام پذیرفت. ملاک تعیین هیپوتیروئیدی TSH بالای ۲۰ میکرویونیت در میلی‌لیتر و T₄ کمتر از ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر بود.

یافته‌ها: از ۴۰۲ نوزاد اکتزیک بستری ۵۱ درصد مذکر و ۴۹ درصد مؤنث بودند. بررسی آزمون‌های تیروئیدی نشان داد که ۱۰ نوزاد (شامل ۵ دختر و ۵ پسر) به هیپوتیروئیدی مبتلا هستند که ۲/۵ درصد جمعیت مورد مطالعه (معادل ۲۵ در هزار) را تشکیل می‌داد. با برقراری آزمون‌های آماری بین جنس، سن، و وزن نوزادان و ابتلا به هیپوتیروئیدی ارتباط معناداری مشاهده نشد. آزمون دقیق فیشر با مقدار $OR=3/22$ نشان داد که احتمال ابتلای یک نوزاد با بیلی روبین بیشتر از 20 mg/dL به هیپوتیروئیدی تقریباً $3/2$ برابر همین احتمال برای یک نوزاد با بیلی روبین کمتر یا مساوی 20 mg/dL است.

نتیجه‌گیری: هیپوتیروئیدی در بین نوزادان مبتلا به زردی شیوع نسبتاً بالایی دارد و اگر تشخیص زودتر و درمان سریع‌تر انجام شود تأثیر بر روی ضریب هوشی کودک کمتر خواهد بود. لذا انجام آزمون T₄ و TSH پس از سه روزگی در نوزادان زرد و با بیلی روبین بیشتر یا مساوی ۲۰ توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فراوانی، نوزاد، هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم، زردی، هیپوتیروئیدی

دوماهنامه علمی - پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال چهاردهم - شماره ۷۰

شهریور ۱۳۸۶

وصول: ۸۴/۹/۱۴

ارسال اصلاحات: ۸۵/۲/۱۳

دریافت اصلاحات: ۸۵/۴/۱۰

ارسال اصلاحات: ۸۵/۷/۵

دریافت اصلاحات: ۸۵/۷/۱۶

پذیرش: ۸۵/۹/۲۲

مقدمه

هیپوتیروئیدی مادرزادی تقریباً دارای شیوع جهانی ۱ در ۴۰۰۰ تولد زنده و در ایران تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ است و یکی از علل قابل درمان عقب ماندگی ذهنی محسوب می شود [۳، ۲، ۱]. طبق تحقیقاتی که تاکنون صورت گرفته است، ارتباطی معکوس بین زمان تشخیص هیپوتیروئیدی و میزان ضریب هوشی فرد در طول زندگی وجود دارد. این بدان معنا است که هرچه هیپوتیروئیدی فرد زودتر تشخیص داده شود [۵] احتمال این که دچار عقب ماندگی ذهنی و کاهش ضریب هوشی شود کم تر خواهد بود. در کشورهای اروپایی، آمریکا و برخی از کشورهای دیگر برنامه غربالگری هیپوتیروئیدی برای همه نوزادان وجود دارد که البته در برخی، غربالگری را در دو مرحله انجام می دهند تا چنانچه موردی تشخیص داده نشده باشد، مجدد در چرخه غربالگری مشخص گردد [۶]. متأسفانه در کل ایران هنوز چنین طرحی رایج نیست، ولی طرح در مناطقی از تهران و بعضی نقاط دیگر کشور انجام شده و به طرف سراسری شدن حرکت می کند. گرچه هیپوتیروئیدی نوزادی می تواند بدون علامت باشد، ولی از زودرس ترین تظاهرات آن زردی طول کشیده است [۲ و ۱]. از طرفی ۸۰-۶۰ درصد نوزادان ترم، دچار زردی دوره نوزادی می شوند [۱] که یکی از شایع ترین علل مراجعه و بستری آن ها در بخش اطفال است. ما در این مطالعه بر آن شدیم تا از این موقعیت، برای بررسی فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادانی که به علت زردی در بیمارستان شهید مصطفی خمینی بستری شده اند استفاده کنیم تا بر اهمیت غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان افزوده شود.

روش کار

از نوزادانی که به علت ایکنتر طی سال های ۸۳-۱۳۸۲ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی بستری شده بودند آزمون های تیروئیدی پس از روز سوم تولد با گرفتن نمونه خون وریدی به عمل آمد که نتایج آزمایش های مورد نیاز براساس پرونده نوزادان، از قبیل: بیلی روبین

زمان بستری و ترخیص، Coombs، RH، BG، HCT، Retic، G6PD، TSH و T4 در نوزاد) همچنین جنس، وزن و سن زمان بستری وی استخراج گردید که با توجه به پرسشنامه اطلاعات در آن ثبت گردید. آنگاه با استفاده از نرم افزار SPSS یافته های مورد بررسی با آزمون های آماری تی، کای اسکوتر و فیشر قرار گرفتند.

یافته ها

این مطالعه یک مطالعه مقطعی بود که در آن، بررسی تست های تیروئیدی روی ۴۰۲ نوزاد که به علت زردی در بیمارستان شهید مصطفی خمینی طی یک سال بستری شده بودند، صورت گرفت. لازم به ذکر است که آزمون های تیروئیدی شامل TSH و T4 سرم بود که از روز سوم تولد به بعد انجام گرفت.

از این تعداد نوزاد ۵۱ درصد مذکر و ۴۹ درصد مؤنث بودند که ۹۴/۳ درصد از آن ها را نوزادان ترم تشکیل می دادند. میانگین وزنی آن ها $3159 \pm 6/4$ گرم بود که از این تعداد ۶/۷ درصد وزنی زیر ۲۵۰۰ گرم و ۲/۸ درصد وزن بالای ۴۰۰۰ گرم داشتند. میانگین سنی نوزادان در زمان بستری $6/18 \pm 4/55$ روز بود که ۶۵/۸ درصد از آن ها سن کم تر یا مساوی یک هفته داشتند. در بررسی آزمایش های تیروئیدی، میانگین TSH $6/09 \pm 5/92$ میکرویونیت در دسی لیتر و میانگین T4 $10/50 \pm 2/40$ میکروگرم در دسی لیتر بود.

در بررسی میانگین بیلی روبین توتال و مستقیم زمان بستری این ۴۰۲ نوزاد به ترتیب محدوده ای معادل $13/7$ و $16/4 \pm 3/3$ mg/dL و $0/45 \pm 0/17$ به دست آمد که $13/7$ درصد از آن ها با بیلی روبین توتال بالای 20 mg/dL بستری شده بودند. میانگین هموگلوبین آن ها بیلی روبین توتال $9/91 \pm 1/4$ mg/dL ترخیص شده بودند. از این ۴۰۲ نوزاد، ۹ نوزاد نیز معادل $2/2$ درصد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز بودند. بررسی آزمون های تیروئیدی حاکی از آن بود که ۱۰ نوزاد شامل ۵ دختر و ۵ پسر به هیپوتیروئیدی مبتلا هستند. این میزان $2/5$ درصد از جمعیت مورد مطالعه

نوزاد با بیلی روبین بیش تر از 20 mg/dL به هیپوتیروئیدی تقریباً $3/2$ برابر همین احتمال برای یک نوزاد با بیلی روبین کم تر یا مساوی 20 mg/dL است.

بحث

هیپوتیروئیدی مادرزادی دارای شیوع جهانی یک در 4000 تولد زنده و در ایران تقریباً 1 در 1000 است [۳، ۴]. طبق نتایج حاصل از این پژوهش روی 402 نوزاد بستری به علت هیپر بیلی روبینمی غیرمستقیم در بیمارستان شهید مصطفی خمینی، $2/5$ درصد جمعیت مورد مطالعه (معادل 25 در هزار) به هیپوتیروئیدی مبتلا بودند. فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادان زرد در مطالعه دکتر ربانی در سال 1372 در تهران $0/7$ درصد [۷] و در مطالعه دکتر هنریشه و همکارانش در سال 1367 در کاشان 1 درصد بوده است [۸]. تفاوت آماری موجود نیز به دلیل اختلاف در معیار هیپوتیروئیدی است؛ چنان که ما در این مطالعه TSH بالاتر از 20 میکرونیوت و $T4$ کم تر از 10 میکروگرم در دسی لیتر را ملاک قرار دادیم، در حالی که در مطالعه دکتر ربانی و دکتر هنریشه، مقدار TSH بالاتر از 50 میکرونیوت و $T4$ کم تر از 7 میکروگرم ملاک قرار گرفته بود. در اغلب مطالعات خارج از کشور و نیز طبق مقالات مندرج در مجلات علمی کشور، اتفاق نظر بر آن است که برای غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادان TSH بالای 20 میکرونیوت و $T4$ کم تر از 10 میکروگرم در دسی لیتر را مبنا قرار داد [۹] گرچه این معیار به وارد مثبت کاذب می افزاید، ولی از احتمال عدم تشخیص موارد

(معادل 25 در هزار) را تشکیل می داد که با بهره گیری از آزمون کای اسکوئر و $(p=0/949)$ ارتباط معناداری در این مطالعه از نظر جنس و ابتلا به هیپوتیروئیدی به دست نیامد.

از 10 نوزاد هیپوتیروئید، 6 نوزاد سن کم تر یا مساوی یک هفته و 4 نوزاد سن بالاتر از یک هفته داشتند. همچنین در گروه نوزادان دارای هیپوتیروئیدی و سالم، میانگین (انحراف معیار) سن زمان بستری به ترتیب $8/8$ ($6/89$) و $11/6$ ($4/47$) روز بود. آزمون «تی» با $(p=0/251)$ نشان می دهد که از نظر سن زمان بستری نیز این دو گروه اختلاف معناداری نداشته اند. در گروه هیپوتیروئید، میانگین (انحراف معیار) وزن برابر 3405 ($244/30$) گرم و گروه نوزادان سالم این میزان $3153/6$ ($463/2$) گرم بوده است. آزمون «تی» با $(p=0/088)$ نشان می دهد که اختلاف آماری معناداری از نظر وزن بین این دو گروه وجود ندارد.

میانگین و انحراف معیار مقادیر بیلی روبین توتال در گروه نوزادان هیپوتیروئید و سالم به ترتیب $16/42 \pm 3/30$ و $16/55 \pm 4/28 \text{ mg/dL}$ آزمون «تی» با $(p=0/907)$ رابطه آماری معناداری را بین میزان بیلی روبین توتال و ابتلا به هیپوتیروئیدی نشان نمی دهد. جدول 1 فراوانی هیپوتیروئیدی را در دو گروه نوزادان با بیلی روبین بیش تر و کم تر یا مساوی 20 نشان می دهد.

آزمون دقیق فیشر با $(p=0/110)$ نشان می دهد که ارتباط آماری معناداری بین میزان بیلی روبین و ابتلا به هیپوتیروئیدی وجود ندارد؛ هرچند برای این جدول مقدار $OR=3/22$ نشان می دهد که احتمال ابتلا یک

جدول ۱. فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادان بر حسب میزان بیلی روبین زمان بستری

کل	هیپوتیروئیدی		میزان بیلی روبین زمان بستری
	دارد	ندارد	
۳۵۳ ٪۱۰۰	۷ ٪۲	۳۴۶ ٪۹۸	بیلی روبین کم تر یا مساوی 20 mg/dL
۴۹ ٪۱۰۰	۳ ٪۶/۱	۴۶ ٪۹۳/۹	بیلی روبین بیش تر از 20 mg/dL
۴۰۲ ٪۱۰۰	۱۰ ٪۲/۵	۳۹۲ ٪۹۷/۵	جمع

انجام شود تأثیر بر روی ضریب هوشی کودک کم تر خواهد بود، در جاهایی که تست غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان انجام نمی شود، انجام آزمون T₄ و TSH پس از سه روزگی در نوزادان زرد با بیلی روبین بیش تر از ۲۰mg/dL توصیه می شود.

منابع

1. La Franchi St. Hypothyroidism. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Saunders company; 2004, 1872-6.
2. Thomas P. Forley JR. Congenital hypothyroidism. In: Lewis E, Braverman Robert D, Utiger, editors. Werner & Irigar's the thyroid. 8th ed: Lippincott williams & wilkins; 2000. pp. 977-82.
3. عزیزی فریدون، غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید: شروعی دیر هنگامی ولی نوید بخش. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، سال ششم، شماره ۱ ص ۱-۳ بهار ۱۳۸۳.
4. J pediatrics Endocrinology metabolic. 2004 sep; 17(9):1201-9.
5. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. Eur J Endocrinol 1995; 133: 390-8.
6. Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. J pediatr 1983; 102: 653.
7. ربانی علی، مصطفوی فریدون، حقی آشتیانی محمدتقی. ارزیابی تست های تیروئید در ۱۰۰۰ نوزاد مبتلا به هیپربیلی روبینمی. خلاصه مقالات پنجمین کنگره بیماری های کودکان تهران ص ۳۲۵ - سال ۱۳۷۲.
8. هنریشه علی، امانتکار آریتا. بررسی فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادان مبتلا ایکنر طول کشیده. مجله بیماری های کودکان ایران سال دوازدهم، شماره ۱. ص ۵۰.
9. اردوخوانی آرش، میرمیران پروین و همکاران. کم کاری مادرزادی تیروئید دائمی و گذرا در تهران و دماوند. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، سال ششم، شماره ۱ ص ۱۱-۵ بهار ۱۳۸۳.
10. ولایتی علی اکبر، زنگنه فریدون. بررسی هیپوتیروئیدی مادرزادی در مرکز طبی کودکان، نشریه مرکز طبی کودکان، دوره چهارم شماره سوم ص ۱۳۱-۱۲۵ تیر ماه ۱۳۵۳.
11. Crant. DP, Smith I. et al. MRC Hypothyroid Register, Instituts of child Heath. London. Arch-Dis- child. 1992. Jan; 67(1); 87-90.

هیپوتیروئیدی می کاهد. به هر حال آمار نشان می دهد که هیپوتیروئیدی در کشور ما شایع تر از خارج است چنان که براساس مطالعه دکتر عزیزی شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در ایران تقریباً یک در هزار تولد زنده است [۴و۳].

در کتب مرجع، نسبت توزیع جنسی هیپوتیروئیدی را در مؤنث به مذکر ۲ به ۱ ذکر کرده اند [۱]؛ اما در مطالعه ما این نسبت ۱ به ۱، در مطالعه دکتر ولایتی ۱/۲ به ۱ [۱۰] و در مطالعه دکتر هنریشه ۱/۵ به ۱ بود [۵]. گرچه نسبت دختر به پسر در مطالعه ما برابری داشت، ولی پسران ۵۱ درصد جمعیت مورد مطالعه ما را تشکیل می دادند، که چنانچه مطالعه ما با حجم نمونه بالاتر صورت می گرفت، شاید ما هم به نتایج مشابهی می رسیدیم. در کتب مرجع؛ زودرس ترین علامت هیپوتیروئیدی مادرزادی را زردی طول کشیده بیان کرده اند [۱]. در مطالعه ای که توسط دکتر ولایتی و همکارانش در سال ۱۳۵۳ روی کرتینیسم در کودکان صورت گرفت، دو نوزاد هیپوتیروئید که ۵ درصد از جمعیت مبتلایان به هیپوتیروئیدی را شامل می شد زردی طول کشیده داشتند [۱۰]. در مطالعه دکتر اسمیت و همکارانش در انگلستان که روی ۱۱۰ نوزاد مبتلا به ایکنر طول کشیده صورت گرفت، در طول دوره نوزادی زردی طول کشیده یک علامت ارزشمند برای هیپوتیروئیدی گزارش شد [۱۱]. در بررسی ما اگرچه ارتباط آماری معناداری بین میزان بیلی روبین و ابتلا به هیپوتیروئیدی وجود ندارد، ولی $OR=3/22$ نشان داد که احتمال ابتلای یک نوزاد با بیلی روبین بیش تر از ۲۰mg/dL به هیپوتیروئیدی تقریباً ۳/۲ برابر همین احتمال برای یک نوزاد با بیلی روبین کم تر از ۲۰mg/dL است که بیانگر احتمال بیش تر موارد تشخیص هیپوتیروئیدی در بررسی نوزادان با زردی بالا است. با توجه به این که هیپوتیروئیدی مادرزادی در اغلب موارد بدون علامت است و در این موارد تنها می توان با عنایت به آزمون های تیروئیدی بیماری را تشخیص داد و نیز این که هرچه تشخیص زودتر و درمان سریع تر