دانشور

پزشکي

بررسی فراوانی هیپوتیروئیدی در نیوزادان بیا هیپربیلییروبینمیی غیرمستقیم

نویسندگان: دکتر سیدمحمدباقر اخویراد * ، دکتر شیوا رفعتی 1 ، دکتر حاجیه برنا 1 ، دکتر فرید زائری 1 و مریم صفابخ 1

- ۱. استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
 - ۲. دکترای آمار حیاتی
 - ۳. دانشجوی یزشکی دانشگاه شاهد
 - * نویسنده مسئول:

Email: Akhavi19@hotmail.com

چکیده

مقدمه: هیپوتیروئیدی در گروه سنی نوزادان با شیوع جهانی یک در ۴۰۰۰ تولد زنده از لحاظ آثار جبرانناپذیری که بر تکامل مغزی و بهره هوشی میگذارد از اهمیت خاصی برخوردار است. از آثار جبرانناپذیری که بر تکامل مغزی و بهره هوشی هیگذارد 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 ۲۰۲ نوزاد مبتلا به هیپربیلیروبینمی غیرمستقیم بستری در بیمارستان شهید مصطفی خمینی طی یکسال است. پس از روز سوم تولد، آزمونهای تیروئیدی شامل TSH و TSH روی نمونه خون وریدی نوزاد انجام پذیرفت. ملاک تعیین هیپوتیروئیدی TSH بالای ۲۰ میکرویونیت در میلیلیتر و ۲۴ کمتر از ۲۰ میکروگرم در دسیلیتر بود.

یافتهها: از ۴۰۲ نوزاد ایکتریک 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 می داد. با برقراری آزمونهای آماری بین جنس، سن، و وزن نوزادان و ابتلا به هیپوتیروئیدی ارتباط معناداری مشاهده نشد. آزمون دقیق فیشر با مقدار OR=۳/۲۲ نشان داد که احتمال ابتلای یک نوزاد با بیلی روبین بیشتر از ۷-mg/dL به هیپوتیروئیدی تقریباً ۳/۲ برابر همین احتمال برای یک نوزاد با بیلی روبین کمتر یا مساوی ۲۰mg/dL است.

نتیجه گیری: 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 TF و TSH پس از سه روزگی در نوزادان زرد و با بیلیروبین بیشتر یا مساوی ۲۰ توصیه میشود.

واژههای کلیدی: فراوانی، نوزاد، هیپربیلی روبینمی غیرمستقیم، 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

هییوتیروئیدی مادرزادی تقریباً دارای شیوع جهانی ۱ در ۴۰۰۰ تولد زنده و در ایران تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ است و یکی از علل قابل درمان عقبماندگی ذهنی محسوب می شود [۳،۲،۱و۴]. 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 کمتر 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 میدهند تا چنانچه موردی تشخیص داده نـشده باشـد، مجـدد 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 [۱و۲]. از طرفی ۸۰-۶۰ درصد نوزادان ترم، دچار زردی دوره نوزادی میشوند [۱] که یکی از شایع ترین علل مراجعه و بستری آنها 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 بيمارستان شهيد مصطفى خمينى بسترى شدهاند استفاده کنیم تا بر اهمیت غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان افزوده شود.

روش کار

از نوزادانی که به علت ایکتر طی سالهای ۸۳–۱۳۸۲ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی بستری شده بودند آزمونهای تیروئیدی پس از روز سوم تولد با گرفتن نمونه خون وریدی به عمل آمد که نتایج آزمایشهای مورد نیاز براساس پرونده نوزادان، از قبیل: بیلیروبین

زمان بستری و ترخیص، RH، Coombs همچنین جنس، HCT، BG، RH، Coombs رفیان بستری و TSH، G6PD، Retic وزن و سن زمان بستری وی استخراج گردید که با توجه به پرسشنامه اطلاعات در آن ثبت گردید. آنگاه با استفاده از نرمافزار SPSS یافتههای مورد بررسی با آزمونهای آماری تی، کای اسکوئر و فیشر قرار گرفتند.

ىافتەھا

این مطالعه یک مطالعه مقطعی بود که در آن، بررسی تستهای تیروئیدی روی ۴۰۲ نوزاد که به علت زردی در بیمارستان شهید مصطفی خمینی طی یکسال بستری شده بودند، صورت گرفت. لازم به ذکر است که آزمونهای 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 آنها را نوزادان ترم مؤنث بودند که ۹۴/۳ درصد از آنها ۴/۶±۳۵۹ گرم و تشکیل می دادند. میانگین وزنی آنها ۴/۶±۳۵۹ گرم و بود که از این تعداد ۶/۷ درصد وزنی زیر ۲۵۰۰ گرم و ۸/۸ درصد وزن بالای ۴۰۰۰ گرم داشتند. میانگین سنی نوزادان در زمان بستری ۴۰/۵±۴/۸۸ روز بود که ۶۵/۸ درصد از آنها سن کمتر یا مساوی یک هفته داشتند. در بررسی آزمایشهای تیروئیدی، میانگین TSH در بررسی آزمایشهای تیروئیدی، میانگین ۲۶۸ در ۱۶/۵±۴۰/۹ میکرویونیت در دسی لیتر و میانگین ۲۴۰

در بررسی میانگین بیلی روبین تو تال و مستقیم زمان بستری این ۴۰۲ نوزاد به تر تیب محدودهای معادل ۱۳/۲ به ۱۳/۳ به ۱۶/۴ به ۱۳/۳ به ۱۳/۲ و ۱۶/۴ به دست آمد که ۱۳/۸ درصد از آنها با بیلی روبین تو تال بالای ۲۰mg/dL بستری شده بودند. میانگین هموگلوبین آنها بیلی روبین تو تال ۱۶/۱ بود که ایس نوزادان با میانگین بیلی روبین تو تال ۱۶/۱۴mg/dL ترخیص شده بودند. از این ۴۰۲ نوزاد، ۹ نوزاد نیز معادل ۲/۲ درصد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز بودند. بررسی آزمونهای تیروئیدی حاکی از آن بود که ۱۰ بررسی آزمونهای تیروئیدی حاکی از آن بود که ۱۰ نوزاد شامل ۵ دختر و ۵ پسر به هیپوتیروئیدی مبتلا هستند. این میزان ۲/۵ درصد از جمعیت مورد مطالعه

(معادل ۲۵ در هزار) را تشکیل می داد که با بهره گیری از آزمون کای اسکوئر و (p=+/۹۴۹) ارتباط معناداری در این مطالعه از نظر جنس و ابتلا به هیپوتیروئیدی به دست نیامد.

از ۱۰ نوزاد هیپوتیروئید، ۶ نوزاد سن کمتر یا مساوی یک هفته و ۴ نوزاد سن بالاتر از یک هفته داشتند. همچنین در گروه نوزادان دارای هیپوتیروئیدی و سالم، میانگین (انحراف معیار) سن زمان بستری به ترتیب ۸/۸ (۶/۸۹) و ۶/۱۱ (۴/۴۷) روز بود. آزمون «تی» با (۶/۸۹) 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 گروه هیپوتیروئید، میانگین (انحراف معیار) وزن برابر گروه هیپوتیروئید، میانگین (انحراف معیار) وزن برابر ۱۳۰۵ (۴۶۳/۲) گرم و گروه نوزادان سالم این میزان میاداری از نظر وزن بین این دو گروه وجود ندارد.

میانگین و انحراف معیار مقادیر بیلی روبین توتال در گسروه نسوزادان هیپوتیروئید و سسالم بسه ترتیب ۱۶/۴۲±۲/۳۸ و ۱۶/۴۲±۲/۳۸ بسه دسست آمد. آزمون «تی» با (p=۰/۹۰۷) رابطه آماری معناداری را بین میزان بیلی روبین توتال و ابتلا به هیپوتیروئیدی نشان نمی دهد. جدول ۱ فراوانی هیپوتیروئیدی را در دو گروه نوزادان با بیلی روبین بیش تر و کم تر یا مساوی ۲۰ نشان

آزمون دقیق فیشر با (p=٠/۱١٠) نشان می دهد که ارتباط آماری معناداری بین میزان بیلی روبین و ابتلا به هیپوتیروئیدی وجود ندارد؛ هرچند برای این جدول مقدار OR=٣/۲۲ نشان می دهد که احتمال ابتلا 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 یا مساوی ۲۰mg/dL است.

ىحث

هیپوتیروئیدی مادرزادی دارای شیوع جهانی یک در ۴۰۰۰ تولد زنده و در ایسران تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ است [۴،۳۰۱]. طبق نتایج حاصل از ایـن پــژوهش روی ۴۰۲ نوزاد بستری به علت هیپربیلی روبینمی غیرمستقیم در بیمارستان شهید مصطفی خمینی، ۲/۵ درصد جمعیت مورد مطالعه (معادل ۲۵ در هزار) به هییوتیروئیدی مبتلا بودند. فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادان زرد در مطالعه دکتر ربانی در سال ۱۳۷۲ در تهران ۱/۷ درصد [۷] و در مطالعه دکتر هنرپیشه و همکارانش در سال ۱۳۶۷ در کاشان ۱ درصد بوده است [۸]. تفاوت آماری موجود نیز به دلیل اختلاف در معیار هیپوتیروئیدی است؛ چنان که ما در این مطالعه TSH بالاتر از ۲۰ میکرویونیت و T4 کم تر از ۱۰ میکروگرم در دسی لیتر را ملاک قرار دادیم، در حالی که در مطالعه دکتر ربانی و دکتر هنرپیشه، مقدار TSH بالاتر از ۵۰ میکرویونیت و T۴ کم تر از ۷ 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 ۲۰ میکرویونیت و T۴ کم تر از ۱۰ میکروگرم در دسی لیتر را مبنا قرار داد [۹] گرچه این معیار به وارد مثبت کاذب مى افزايد، ولى از احتمال عدم تشخيص موارد

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

کل	هیپوتیروئیدی		میزان بیلیروبین زمان بستری
	دارد	ندارد	میران بینی روبین رمان بستری
404	٧	446	بیلیروبین کم تر یا مساوی ۲۰mg/dL
7.1 • •	'/ . 'Y	'/. ٩ ٨	
49	٣	49	بیلیروبین بیش تر از ۲۰ mg/dL
% \. \••	7.8/1	'/. ٩٣/٩	
4.7	1.	444	
% 1··	7.4/0	'/. ٩٧ /۵	جمع

دوماهنامه علمي - پژوهشي دانشور پزشكي / دانشگاه شاهد / شهريور ۱/ سال چهاردهم / شماره ۷۰

انجام شود تأثیر بر روی ضریب هوشی کودک کـمتـر خواهـد بـود، در جاهـایی کـه تـست غربـالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان انجام نمی شود، انجام آزمـون TSH و TSH پـس از سـه روزگـی در نـوزادان زرد بـا بیلی روبین بیش تر از Tymg/dL توصیه می شود.

منابع

- La Franchi St. Hypothyroidism. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Saunders company; 2004, 1872-6.
- Thomas P. Forley JR. Congenital hypothyrodism. In: Lewis E, Braverman Robert D, Utiger, editors. Werner & Irigbar's the thyroid. 8th ed: Lippincott williams & wilkins; 2000. pp. 977-82.
- ا. عزیزی فریدون، غربالگری کـم کـاری مـادرزادی تیروئیـد: شروعی دیر هنگامی ولی نوید بخش. مجله غدد درونریـز و متابولیسم ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید بهشتی، سـال شـشم، شـماره ۱ ص ۳-۱ بهـار ۱۳۸۳.
- 4. J pediatrics Endocrinology metabolic. 2004 sep; 17(9):1201-9.
- Bernal J, Nunez J. Thyroid hormons and brain development. Eur J Endocrinol 1995; 133: 390-8.
- Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. J pediatr 1983; 102: 653.
- ۷. ربانی علی، مصطفوی فریدون، حقی آشینانی محمدتقی.
 ارزیابی تیستهای تیروئید در ۱۰۰۰ نیوزاد مبتلا به هیپربیلی روبینمی. خلاصه مقالات پنجمین کنگره بیماریهای کودکان تهران ص ۳۲۵ سال ۱۳۷۲.
- ا هنرپیشه علی، امانتکار آزیتا. بررسی فراوانی هیپوتیروئیدی در نوزادان مبتلا ایکتر طول کشیده. مجله بیماری های کودکان ایران سال دوازدهم، شماره ۱. ص ۵۰.
- ۹. اردوخانی آرش، میرمیران پروین و همکاران. کیم کاری مادرزادی تیروئید دائمی و گذرا در تهران و دماونید. مجله غدد درونریز و متابولیسم ایران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، سال ششم، شیماره ۱ ص ۱۱-۵ بهار ۱۳۸۳.
- ۱۰. 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 شایعتر از خارج است چنان که براساس مطالعه دکتر عزیزی شیوع هیپوتیروئیدی مادرزادی در ایران تقریباً یک در هزار تولد زنده است [۳و۴].

در کتب مرجع، نسبت توزیع جنسی هیپوتیروئیدی را در مؤنث به مذکر ۲ به ۱ ذکر کردهاند [۱]؛ اما در مطالعه ما این نسبت ۱ به ۱، در مطالعه دکتر ولایتی ۱/۲ به ۱ [۱۰] و در مطالعه دکتر هنرپیشه ۱/۵ به ۱ بود [۵]. گرچه نسبت دختر به پـسر در مطالعـه مـا برابـرى داشت، ولى يسران ٥١ درصد جمعيت مورد مطالعه ما را تشكيل مى دادند، كه 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 کردهاند [۱]. در مطالعهای که توسط دکتر ولایتی و همکارانش در سال ۱۳۵۳ روی کرتینیسم در کودکان صورت گرفت، دو نوزاد هیپوتیروئید کـه ۵ درصـد 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 ایکتر طول کشیده صورت گرفت، در طول دورهٔ 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=٣/٢٢ نشان داد که احتمال ابتلای یک نوزاد با بیلی روبین بیش تر از ۲۰mg/dL به هیبوتیروئیدی تقریباً ۳/۲ برابر همین احتمال برای یک نوزاد با بیلی روبین کم تر از ۲۰mg/dL است کے بیانگر احتمال بیش تر موارد تشخیص هیپوتیروئیدی در بررسی نوزادان با زردی بالا است. با توجه به این که هییوتیروئیدی مادرزادی در اغلب موارد بدون علامت است و در این موارد تنها می توان با عنایت به آزمونهای تیروئیدی بیماری را تـشخیص داد و نیز این که هرچه تشخیص زودتر و درمان سریع تـر