

بررسی سطح سرمی FT4 و TSH در نوزادان نارس با توجه به پارامترهای رشدی نوع زایمان و آپکار تولد

دکتر کاظم سخا^۱، دکتر نصرت اله ضرغامی^۲، دکتر بابک عبدی نیا^۳

تاریخ دریافت 84/10/4 - تاریخ پذیرش 85/5/25

چکیده

پیش زمینه و هدف: هورمون های تیروئید بر روی رشد و تمایز ارگان های بدن خصوصاً سیستم عصبی مرکزی و متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپید ها و ویتامین ها نقش دارد. برخی مطالعات نشان داده که کاهش هورمون های تیروئید ریسک فاکتوری برای عوارض نارسایی است و تجویز تیروکسین را در این گروه نوزادان پیشنهاد کرده اند لذا مطالعه حاضر جهت بررسی سطح هورمون های FT4 و TSH در کودکان نارس صورت گرفت.

مواد و روش: یک مطالعه توصیفی مقطعی است که بر روی ۹۹ نوزاد نارس با سن حاملگی ۲۶ تا ۳۶ هفته، ۲-۷ روزه بستری در بخش آی سی یو و نوزادان بیمارستان کودکان تبریز با روش نمونه گیری تصادفی از مورخه ۸۳/۱/۱ لغایت ۸۴/۲/۳۱ انجام گردید. یک سی سی خون وریدی از نوزادان اخذ و سرم آن ها جدا و FT4 و TSH آن ها با روش رادیوایمنوآسی اندازه گیری گردید.

یافته ها: نتایج نشان داد که با افزایش وزن نوزادان FT4 ($P=0/4$ $R=0/05$) افزایش و TSH ($P=0/2$ $R=0/12$) کاهش یافته و با افزایش قد نوزادان FT4 ($P=0/8$ $R=0/02$) افزایش و TSH ($P=0/13$ $R=0/15$) کاهش می یابد. درحالیکه با افزایش دور سر FT4 افزایش غیر معنی دار پیدا می کند ($P=0/08$) با تفکیک جنسی مشخص شد که افزایش FT4 در پسر ها در ارتباط با دور سر معنی دار می باشد ($P=0/04$) با افزایش دور سر کاهش یافته ولی معنی دار نمی باشد ($P=0/2$ $R=0/12$). میانگین FT4 در نوزادان متولد شده با آپکار بالا و پایین ($P<0/01$) و بین آپکار بالا و متوسط ($P<0/03$) اختلاف معنی دار داشته بطوریکه با کاهش آپکار این هورمون کاهش می یابد در حالیکه با تغییرات آپکار میانگین TSH اختلاف معنی دار نشان نمی دهد ($P=0/13$). با افزایش سن حاملگی FT4 ($P=0/18$ $R=0/17$) افزایش ولی TSH ($P=0/56$ $R=0/05$) کاهش می یابد. در این مطالعه بین کودکان LBW و VLBW از نظر میانگین FT4 ($P=0/37$) و TSH ($P=0/16$) اختلاف معنی داری دیده نشد.

بحث: این مطالعه نشان می دهد در صورتیکه نوزاد از وزن و قد و دور سر و سن حاملگی و آپکار پایین تری برخوردار باشد، احتمال هیپو تیروکسینمی نیز در آن ها بیشتر خواهد بود ولی این کاهش فقط در مورد آپکار پایین و با کاهش دور سر در ملکر ها معنی دار می باشد. با توجه به این که امکانات لازم جهت جلوگیری از مرگ و میر نوزادان نارس LBW و VLBW در کشور فراهم گردیده و امکان زنده ماندن این نوزادان بیشتر شده تجویز حتی موقت تیروکسین بویژه در نوزادانی که با آپکار پایین متولد می گردند شاید لازم باشد.

کل واژگان: نوزاد نارس، LBW، VLBW، FT4، TSH، آپکار

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره اول، ص ۳۹۵-۳۹۱، بهار ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: تبریز خیابان ششکلان - مرکز پزشکی کودکان - معاونت آموزشی تلفن: ۵۲۶۲۲۸۰ ۰۴۱۱ موبایل: ۰۹۱۴۱۱۶۰۹۰۲

E-mail: Sakhak@tbzmed.ac.ir

^۱ دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ رزیدنت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

Archive of SID

مقدمه

هورمون های تیروئید بر روی رشد و تمایز ارگان های بدن خصوصاً سیستم عصبی مرکزی تاثیر گذارده و متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپید ها و ویتامین ها را تحت تاثیر قرار می دهند (۱). سطح T4 سرم در دوران جنینی از اواسط حاملگی بتدریج افزایش یافته و در هنگام زایمان به حدود $11/5 \mu g/dl$ می رسد و سطح TSH سرم بتدریج تا $10 \mu u/l$ تا پایان حاملگی افزایش می یابد (۲،۱). عملکرد غده تیروئید در نوزادانی که نارس متولد می گردند از نظر کمیت کاهش یافته بطوریکه سطح سرمی T4 پایین تر از نوزادان ترم ولی سطح TSH و T3 نرمال تا پایین داشته و سطح T4 آزاد نیز پایین می باشد (۳،۲،۱).

بنابراین نوزادان نارس در هفته نخست زندگی کاهش سطح سرمی T4 را تجربه می کنند با برطرف شدن این دوره زمانی سطح T4 به تدریج افزایش و در هفته ششم زندگی به مقادیر نوزادان ترم می رسد. این هیپوتیروکسینمی گذرا ناشی از عدم بلوغ محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و عدم مشارکت هورمون های تیروئید مادر می باشد (۴،۵،۶،۱).

مطالعات Bartoshesky و همکاران نشان داد که در ۸۵٪ نوزادان نارس هورمون تیروکسین کاهش یافته و مقادیر خیلی پایین T4 با خونریزی داخل بطنی (IVH) و مرگ میر این نوزادان ارتباط مثبتی دارد و پایین بودن این هورمون را به عنوان فاکتور مشارکتی^۱ پیشنهاد نمود (۷). ولی مطالعات انجام شده توسط wassenaer و همکاران نشان داد که تجویز پروفیلاکتیک تیروکسین در پیش آگهی این نوزادان بی تاثیر بوده است (۸). بنا به تعریف سازمان بهداشت جهانی نوزادانی که قبل از هفته ۳۷ بارداری متولد می گردند نارس شناخته می شوند نوزادانی که وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم داشته باشند کم وزن (LBW) و آنهایی که کمتر از ۱۵۰۰ گرم باشند بسیار کم وزن (VLBW) گویند. میزان بروز بیماری ها با وزن زمان تولد رابطه عکس دارد و میزان مرگ و میر و بیماری ها در نوزادان نارس بیشتر می باشد (۹،۱). برخی مشکلات این نوزادان شامل سندرم زجر تنفسی (RDS)، آنتروکولیت نکروزانت (NEC) و ضایعات نورولوژیک و هیپوتیروکسینمی گذرا است (۱۰،۶،۵،۱).

لذا این مطالعه جهت بررسی سطح T4 آزاد و TSH در نوزادان نارس و مقایسه آن با پارامتر های رشدی و نوع زایمان و درجه نارسی و آپکار زمان تولد انجام گردید.

مواد و روش

مطالعه توصیفی مقطعی حاضر بر روی ۱۰۰ نوزاد نارس با سن داخل رحمی (Gestational age) ۲۶ تا ۳۶ هفته، ۷-۲ روزه بستری در بخش NICU و نوزادان بیمارستان کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز با روش نمونه گیری تصادفی انجام گردید سن حاملگی از داده های مادری با محاسبه آخرین قاعدگی مادر (LMP) و نوع زایمان و آپکار از پرونده زایمانی اخذ شد. و وزن نوزادان بدون پوشش با ترازوی توسن و قد و دور سر با متر نواری اندازه گیری شد. با توجه به آپکار زمان تولد، این نوزادان به سه گروه آپکار بالا (۸-۹)، متوسط (۵-۷) و پایین (۱-۴) طبقه بندی شدند.

در این مطالعه نوزادان نارس که در خانواده آن ها سابقه اختلالات تیروئید وجود داشت و آنهائیکه با آنومالی های مازور متولد شده و یا به هر علتی در ۲۴ ساعت اول فوت نموده بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. با توضیح و کسب اجازه از والدین یک سی سی خون وریدی از نوزادان اخذ و پس از جدا سازی سرم به منظور تعیین غلظت T4 آزاد و TSH به آزمایشگاه ارسال و تا انجام آزمایش در ۲۰- درجه سانتی گراد زیر صفر نگهداری گردید.

آنالیز این هورمون ها با استفاده از کیت های رادیوایمنواسی (RIA) ساخت امریکا به وسیله دستگاه شمارشگر گامای Contron II انجام گردید.

برای آنالیز داده های توصیفی جهت مقایسه میانگین داده ها از نرم افزار SPSS و ضریب همبستگی از Pearson Correlation Test استفاده شد.

یافته ها

از ۱۰۰ نوزاد خونگیری شده یک مورد نمونه خون ناکافی داشته لذا تعداد بیماران به ۹۹ مورد رسید که در ۶ مورد هم سرم جهت اندازه گیری FT4 کافی نبود لذا FT4 در ۹۳ و TSH در ۹۹ نوزاد بررسی گردید.

از کل نمونه ها ۳۷/۴٪ نوزادان مذکر و ۶۲/۶٪ مونث بود در (جدول ۱) میانگین سطح سرمی FT4 و TSH در کل نمونه ها و مشخصات نوزادان نشان داده شد.

¹ Factor contributing

Archive of SID

جدول شماره ۱. مشخصات نوزادان نارس و میانگین FT4 و TSH در آن ها

میانگین وانحراف معیار	حداقل	حداکثر	
$4/35 \pm 1/43$	۲	۷	سن (روز)
$1558/18 \pm 429/27$	۷۰۰	۲۵۰۰	وزن (گرم)
$39/26 \pm 4/19$	۲۸	۴۸	قد (سانتی متر)
$2/83 \pm 2/45$	۲۳	۳۴	دور سر (سانتی متر)
$31/15 \pm 2/3$	۲۶	۳۶	سن حاملگی هفته)
$16/61 \pm 4/45$			(mol/lit)FT4
$5/78 \pm 5/16$			(μIU/ml)TSH

ولی با تفکیک جنسی مشخص شد که این رابطه در پسر ها معنی دار ($P=0/04$) در حالیکه در دختر ها معنی دار نمی باشد. در این بررسی با افزایش TSH دور سر کاهش داشته که از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/12$ $R=-0/12$).
جدول ۲. میانگین FT4 و TSH را در نوزادان نارس از نظر جنسی، نوع زایمان، و درجه نارسی و آپکار زمان تولد نشان می دهد.

میزان FT4 و TSH با آزمون همبستگی در ارتباط با وزن، قد و دور سر نشان می دهد که مقدار FT4 با افزایش وزن نوزادان افزایش ($P=0/04$ $R=0/05$) و TSH کاهش می یابد ($P=0/12$ $R=0/12$) همچنین با افزایش قد نوزادان FT4 افزایش ($P=0/08$ $R=0/02$) و TSH کاهش پیدا می کند ($P=0/15$ $R=0/15$). نتایج نشان داد که با افزایش دور سر FT4 نیز افزایش یافته اما از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($P=0/08$).

جدول ۲. میانگین FT4* و TSH* در نوزادان با توجه به جنس، نوع زایمان، و درجه نارسی

متغیرها	درصد	FT4	Pvalue	TSH	Pvalue
جنس پسر	۳۷/۴	۱۵/۵۱		۶/۱۸	
دختر	۶۲/۶	۱۷/۲۴	۰/۰۷	۵/۵۵	۰/۵۶
زایمان واژینال	۴۸/۵	۱۶/۳۷		۶/۵۶	
سزارین	۵۱/۵	۱۶/۸۳	۰/۶۲	۵/۰۵	۰/۱۴
LBW	۴۹/۵	۱۷/۰۲		۵/۴	
VLBW	۵۰/۵	۱۶/۱۹	۰/۳۷	۶/۱	۰/۱۶

*mol/lit * μ IU/ml

میانگین FT4 و TSH در رابطه با آپکار نوزادان در جدول ۳ ذکر شده است.

جدول ۳. میانگین FT4 و TSH در نوزادان نارس در ارتباط با آپکار تولد

آپکار تولد	درصد	FT4	Pvalue	TSH	Pvalue
بالا (۸-۹)	۵۱/۵	$17/74 \pm 3/8$		$5/8 \pm 4/8$	
متوسط (۵-۷)	۳۹/۴	$15/68 \pm 4/8$	$< 0/02$	$5/03 \pm 4/9$	۰/۱۳۱
پایین (۱-۴)	۹/۱	$13/8 \pm 4/3$		$8/8 \pm 7/06$	

Archive of SID

نوع زایمان دیگر می باشد (۱۴) گرچه این مطالعه در نوزادان ترم بوده ولی مطالعه ما نشان داد که تفاوتی در میانگین سطح FT4 و TSH در دو گروه زایمانی وجود نداشت. در مطالعه ما با افزایش وزن و سن حاملگی FT4 افزایش و TSH کاهش می یابد که مشابه مطالعات دیگران بود (۱۵،۵،۱). ارتباط دو متغیر جدید یعنی قد و دور سر زمان تولد در نارس ها با هورمون تیروئید در مطالعه ما نشان داد که با افزایش قد و دور سر FT4 افزایش و TSH کاهش می یابد. مطالعات انجام شده توسط Den Ouden در مورد نتایج درمان با تیروکسین در گروهی از نوزادان نارس و مقایسه آن با گروه پلاسیبو نشان داده در گروهی که تیروکسین دریافت نکرده بودند در زمان تحصیل با افت تحصیلی نسبت به گروه دریافت کنندگان تیروکسین همراه بودند (۱۶) البته همه مطالعات این موضوع را تأیید نمی کنند (۱۷،۱۶،۹). ما در مطالعه خودمان ارتباط معنی داری در مقایسه میانگین سطح FT4 با آپکار زمان تولد پیدا کردیم بطوریکه با کاهش آپکار زمان تولد FT4 نیز کاهش داشت و آنهاییکه که نیاز به احیای بعد از تولد داشتند سطح پائین تری از FT4 را تجربه کرده بودند ولی در مورد TSH این ارتباط معنی دار نبود و این یافته این را مطرح می کند که چه ارتباطی بین آپکار و هیپوتیروکسینمی وجود دارد آیا پائین بودن FT4 منجر به آپکار پائین می گردد یا این مسئله بر عکس بوده و هیپوکسی داخل رحمی منجر به کاهش آن می گردد و سئوالی است که نیاز به بررسی بیشتر دارد، لذا پیشنهاد می گردد که در نوزادان نارس که با آپکار پائین متولد می گردند از نظر هیپوتیروکسینمی مورد توجه قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم آقای بهرنگ علنی و خانم دکتر قره باغی و سایر همکارانی که به هر ترتیب در بیمارستان کودکان و آزمایشگاه تخصصی و فوق تخصصی پاتوبیولوژی مرکزی که در این تحقیق با ما همکاری داشتند کمال تشکر و قدردانی می گردد.

همچنانکه در جدول ۳ دیده می شود بین آپکار بالا و متوسط از نظر میانگین FT4 اختلاف معنی داری وجود دارد همین اختلاف بین آپکار بالا و پائین ($P=1/01$) و در بین سه گروه هم معنی دار می باشد ($P=0/02$)، در حالیکه از نظر TSH اختلاف معنی داری بین سه گروه دیده نشد. با افزایش سن حاملگی FT4 افزایش ($R=0/17$ $P=0/1$) و TSH کاهش می یابد ($R=-0/05$ $P=1/56$).

بحث

مطالعه حاضر نشان می دهد در صورتیکه نوزاد از وزن، قد، دور سر، سن حاملگی و آپکار پائین تری برخوردار باشد احتمال هیپوتیروکسینمی نیز در آن ها بیشتر خواهد بود ولی این کاهش فقط در مورد آپکار پائین و با کاهش دور سر در مذکر ها معنی دار می باشد. ارگان های مختلف بدن انسان مانند سیستم عصبی مرکزی، رشد و نمو، متابولیسم و سایر سیستم های بدن تحت تاثیر هورمون های تیروئید می باشند. و اهمیت این هورمون ها خصوصاً در نوزادان نرسی که در حال تکامل می باشند مشخص می گردد (۱۱) و چه بسا این نارسایی حتی موقت هم ممکن است عامل نارسایی رشد بعدی این شیرخواران باشد. مطالعه انجام شده در سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰ توسط عزیز و همکاران در غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان تهران نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی یک در ۶۸۰ نوزاد بوده و حداقل ۴ برابر شیوع گزارش های بین المللی می باشد بنابراین باید بیش از پیش به این موضوع اهمیت قائل گردید (۱۲)، در مطالعه انجام شده توسط Paul و همکاران بر روی ۳۰۰ نوزاد نارس مشخص شد که سطح هورمون تیروئید در پسر ها کمتر از دختر ها می باشد (۱۳) در حالیکه در مطالعه ما اختلاف معنی داری از نظر سطح سرمی FT4 و TSH بین مذکر ها و مونث ها وجود نداشت. برای بررسی تغییرات هورمون تیروئید در نوزادان ترم با توجه به نوع زایمان مطالعه انجام شده توسط رضائی و همکاران نشان داد که سطح TSH در زایمان طبیعی و سزارین اورژانس بطور قابل توجهی پائین تر از سزارین انتخابی بوده و سطح T4 و T3 در سزارین انتخابی بالاتر از دو

References:

01. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson text book of pediatrics. 17th Ed. Philadelphia: W.B Saunders; 2004.
02. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Skeels MR. Follow up of newborns with low thyroxin and non elevated thyroid stimulating hormone screening concentrations. Results of

the 20 year experience in the North west regional newborn screening program. J Pediatr 1998; 132:70-4.

03. Rovet JF, Ehrlich R. Psychological outcome in children with early treated congenital hypothyroidism. J Pediatr 2000; 105:515-21.

04. Fisher DA, Schoen DA, La Franchi S. The hypothyroid-pituitary thyroid negative feedback control axis in chil-

- dren with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2722-7.
05. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mulaney DM, Rojan DA, Mitchel ML. Thyroid function in very low birth infants, effects on neonatal hypothyroid screening. *J Pediatr* 1996; 128:548-53.
 06. Daliva AL, Lindner B, Dimartion – Nardi J, Saenger P. Three year follow up of bordline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136:53-9.
 07. Bartoshesky L, Stefano JL, Leef KH, Paul DA. Low serum thyroxin on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 101:903-907.
 08. Van Wassenaer AG, Kok GH, De Vijlder JJ, Briet JM, Vulsma T. Effects of thyroxin supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks gestation. *N Engl J Med* 1997; 336:21-8.
 09. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism, results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48:51-8.
 10. Kim SY, Han MY, Lee KH. Thyroid function in preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Saoc* 2001; 8(1):94-104.
 11. American Academy of Pediatrics: Newborn screening fo congenital hypothyroidism. Recommended guidelines. *Pediatr* 1993; 91:1203-9.
 12. اردوخانی آ، میرمیران پ، هدایتی م، حاجی پور ر، عزیزی ف. غربالگری کم کاری مادرزادی تیروئید در تهران و دماوند. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران ۱۳۸۱. سال چهارم، شماره ۳، صفحات ۱۶۰-۱۵۳.
 13. Paul DA, Leef KH, Stefano TL, Bartoshesky L. Thyroid function in very low birth weight infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Pediatr* 2000; 39(11):651-6.
 14. Ramaezani F, Aghaee M, Asefzadeh M. The comparison of thyroid function tests in cord blood following cesarean section and vaginal delivery. *Internation J Endocrinol Metab* 2003; 1(1):25-31.
 15. Rooman R, Caju Lod, Beeck M, Docx M, Reempt P, Acker KJ. Low thyroxinemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1886; 155:211-215.
 16. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Vanhorick SP. The relation between neonate thyroxin levels and neuro developmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; 39:142-5.
 17. Amato M, Pasquier S, Carasso A. Post natal thyroxin administration for idiopathic respiratory distress syndrome in preterm infants. *Horm Res* 1988; 29:301-5.