

ارتباط غلظت جیوه، سرب و کادمیوم شیر مادر با هایپرتیروتروپینی نوزادان در روزهای اولیه پس از تولد

دکتر ساره فرشادفر^۱، دکتر پانته آ ناظری^۱، دکتر فاطمه سادات نیری^۱، دکتر مهدی هدایتی^۲،
دکتر محسن ویژه^۳، فرشته امینی^۱

۱) پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات تغذیه با شیر مادر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۳) پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات مادر، جنین، نوزاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بیمارستان ولی عصر، پژوهشکده سلامت خانواده، مرکز تحقیقات تغذیه با شیر مادر، دکتر پانته آ ناظری؛ e-mail: pnazeri@tums.ac.ir

چکیده

مقدمه: بررسی‌های اخیر نشان از تحت تاثیر قرار گرفتن عملکرد غده تیروئید در مواجهه با فلزات سنگین دارد. هدف مطالعه - حاضر، بررسی غلظت فلزات سنگین شیر مادر در روزهای اولیه پس از زایمان و ارتباط آن با هایپرتیروتروپینی نوزادان است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مورد-شاهد، ۸۲ زوج مادر-نوزاد شامل ۲۱ زوج (دارای نوزاد هایپرتیروتروپینی) در گروه مورد و ۶۱ زوج (دارای نوزاد سالم) در گروه شاهد در مقطع زمانی ۳-۵ روز بررسی شدند. غلظت تیروتروپین در نمونه‌ی خون پاشنه‌ی پا بیشتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر به عنوان هایپرتیروتروپینی در نظر گرفته شد. در گروه مورد، جهت تایید تشخیص، غلظت تیروتروپین در سرم جداشده از نمونه خون وریدی نیز اندازه‌گیری شد. در همان مقطع زمانی، نمونه‌ی شیر از مادران هر دو گروه؛ جهت اندازه‌گیری غلظت فلزات سنگین شامل؛ جیوه، سرب و کادمیوم اخذ گردید. یافته‌ها: میانگین (دامنه بین چارک) غلظت تیروتروپین نمونه خون پاشنه‌ی پا در نوزادان سالم و دارای هایپرتیروتروپینی به ترتیب (۱/۸۵-۰/۴۰) و (۵/۷۰-۸/۸۰) میلی‌واحد در لیتر بود ($P < ۰/۰۰۱$). این مقدار در نمونه‌ی وریدی نوزادان دارای هایپرتیروتروپینی (۵/۱۰-۶/۷۵) میلی‌واحد در لیتر بود. هیچ‌یک از فلزات سنگین شیر مادر همبستگی آماری معنی‌داری با غلظت تیروتروپین نمونه خون پاشنه‌ی پا در گروه نوزادان سالم و دارای هایپرتیروتروپینی نشان ندادند. لیکن، بین غلظت سرب شیر مادر با غلظت تیروتروپین نمونه وریدی همبستگی آماری معنی‌داری وجود داشت ($r = ۰/۴۷۸$ ، $P = ۰/۰۲۹$). این همبستگی در مورد غلظت جیوه و کادمیوم شیر مادر مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های حاضر، غلظت سرب شیر مادر همبستگی معنی‌داری با عملکرد تیروئید نوزادان دارد. با این حال، جهت تایید نتایج فوق، مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر ضروریست.

واژگان کلیدی: جیوه، سرب، کادمیوم، شیرمادر، غلظت تیروتروپین، نوزادان

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۵/۱۲ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۷/۱۹ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۱

مقدمه

شیوع این بیماری در کشورهای غربی، ۱ در هر ۳۰۰۰ الی ۴۰۰۰ تولد را در بر می‌گیرد اما، در برخی کشورهای خاورمیانه، از جمله ایران، برآورد می‌گردد که از هر ۱۰۰۰ تولد ۱ نوزاد به آن مبتلا باشد.^۱ کشورهای مختلف راهبردهای متفاوتی برای غربالگری کم‌کاری تیروئید نوزادی اتخاذ نموده‌اند که هر کدام محاسن و معایب خاص خود را

کم‌کاری تیروئید نوزادان شایع‌ترین اختلال عملکرد تیروئید و علت عقب‌ماندگی ذهنی قابل درمان است که در صورت عدم شناسایی و درمان به موقع صدمات شدید و جبران‌ناپذیری به تکامل سیستم عصبی نوزاد وارد می‌کند.^{۱،۲}

دارد. اما به هر حال، بیشتر کشورهای از اندازه‌گیری تیروتروپین در قطرات خون پاشنه‌ی پا، خشک شده روی کاغذ فیلتر، به عنوان شاخص عملکرد تیروئید نوزاد استفاده می‌کنند.^۴ چنانچه مقادیر تیروتروپین اولین آزمون غربالگری کمتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر باشد، نوزاد نرمال تلقی می‌شود و در مواردی که غلظت تیروتروپین ۹/۹-۵ میلی‌واحد در لیتر باشد، نوزاد تحت غربالگری مجدد از پاشنه پا قرار می‌گیرد، و نوزادان با مقادیر تیروتروپین بیشتر از ۱۰ میلی‌واحد در لیتر؛ برای انجام آزمایش‌های تأیید سرمی فراخوان می‌شوند.^۵

عوامل متعددی در بروز اختلال عملکرد تیروئید در نوزادان مطرح است که در این میان می‌توان به کمبود یُد، استفاده از ضد عفونی‌کننده‌های حاوی یُد یا مواد حاجب، مصرف مواد غذایی گواتروژن و داروهای ضد تیروئید توسط مادر باردار، کمبود سلنیوم، احتمال بالا بودن پرکلرات در آب آشامیدنی و در معرض قرار داشتن آلودگی‌های محیطی مادر در طول دوران بارداری اشاره نمود.^۶ فلزات سنگین از منابع عمده‌ی آلودگی زیست محیطی به شمار می‌روند. بررسی‌ها نشان می‌دهد مواجهه با فلزات سنگین می‌تواند در اندام‌های مختلف از جمله غده تیروئید تجمع نموده و عملکرد آن را دچار اختلال نماید.^{۷-۹}

مطالعات انجام شده در دوران بارداری، به نقش فلزات متعددی در عملکرد تیروئید پرداخته‌اند که از آن میان می‌توان به آرسنیک، سلنیوم، جیوه و کادمیوم اشاره کرد.^{۱۰،۱۱} اما، تاکنون در مطالعات اندکی سطح فلزات سنگین شیر مادر مورد ارزیابی قرار گرفته است و در خصوص ارتباط غلظت فلزات سنگین شیر مادر با عملکرد تیروئید نوزادان پژوهشی انجام نشده است. از آنجایی که سطح فلزات سنگین موجود در شیر مادر می‌تواند منعکس‌کننده میزان مواجهه مادر و نوزاد با این آلاینده در طول دوران بارداری و پیش از تولد باشد و غلظت تیروتروپین یکی از شاخص‌های مهم و اصلی تشخیص اختلال عملکرد تیروئید است، لذا در مطالعه‌ی حاضر به بررسی غلظت جیوه، سرب و کادمیوم شیر مادر در روزهای اولیه پس از زایمان و ارتباط آن هایپرتیروتروپینی نوزادان پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به صورت مورد-شاهدی طراحی شده بود، ۸۲ زوج مادر-نوزاد شامل ۲۱ زوج (دارای نوزاد

هایپرتیروتروپینی) در گروه مورد و ۶۱ زوج (دارای نوزاد سالم) در گروه شاهد بررسی شدند. نوزادان و مادرانشان از بخش نوزادان یکی از بیمارستان‌های مرجع و وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند و پس از توضیح اهداف و جزئیات طرح، برای شرکت در مطالعه حاضر دعوت به عمل آمد و برگه رضایت‌نامه آگاهانه کتبی تکمیل گردید. نوزادانی که در فاصله زمانی ۵-۳ روز بدو تولد غلظت تیروتروپین نمونه خون پاشنه‌ی پا در آنان بیشتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر بود و در طول ۴۲-۳۷ هفته‌ی بارداری و با وزن تولد طبیعی به دنیا آمده بودند و تغذیه انحصاری با شیر مادر داشتند، وارد مطالعه شدند. لذا نوزادان نارس، نوزادان کم وزن (وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم)، نوزادان ماکروزمی (وزن هنگام تولد بیشتر از ۴۵۰۰ گرم)، دارای سابقه بیماری‌های تیروئید در دیگر فرزندان خانواده و نوزادان دو قلو و یا چند قلو مورد بررسی قرار نگرفتند. اطلاعات مربوط به مشخصات دموگرافیک مادر شامل: سن، میزان تحصیلات، شغل، سابقه بیماری‌های تیروئیدی قبل و در طول دوران بارداری، مصرف داروهای تیروئید قبل و در طول دوران بارداری، مصرف مکمل غذایی حاوی یُد در طول دوران بارداری، تاریخ آخرین بارداری، سن بارداری، نوع زایمان و سابقه سقط از طریق مصاحبه حضوری و تکمیل پرسش‌نامه اخذ گردید. هم‌چنین، مشخصات نوزاد شامل جنسیت، رتبه تولد، قد، دور سر و وزن هنگام تولد با استفاده از اطلاعات درج شده در پرونده نوزاد در بدو تولد بدست آمد. در گروه مورد، جهت تأیید سنجش، غلظت تیروتروپین، نمونه خون وریدی نیز از نوزادان اخذ گردید. نوزادان سالم که دارای غلظت تیروتروپین پاشنه پا نرمال (کمتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر) بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند؛ به این صورت که به ازاء هر نوزاد در گروه مورد، ۳ نوزاد سالم انتخاب شد. معیارهای ورود برای این گروه همانند گروه مورد در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است در گروه شاهد، نوزادان با تشخیص هیپوتیروئیدیسم از مطالعه کنار گذاشته شدند.

در همان مقطع زمانی، جهت بررسی غلظت فلزات سنگین در شیر مادر، ظروف مخصوص جمع‌آوری نمونه به مادر تحویل داده شد و از او درخواست شد که یک نمونه تصادفی شیر خود را در ظروف ارائه شده جمع‌آوری نماید. نمونه‌های اخذ شده جهت تعیین میزان فلزات سنگین شامل جیوه، سرب و کادمیوم به یکی از آزمایشگاه‌های وابسته به دانشگاه

بهشتی، تهران و ایران، با استفاده از کیت اندازه‌گیری کمی تیروتروپین بر مبنای سنجش واکنش ایمنوآنزیماتیک بر روی فاز جامد اندازه‌گیری می‌شود (Enzyme Immunoassay) (کیمیا پژوهان، تهران، ایران). در این سیستم از دو آنتی‌بادی مونوکلونال موش که شناساگر شاخص‌های آنتی‌ژنیک متمایز بر روی مولکول تیروتروپین هستند، استفاده شده است. ابتدا دایره‌هایی به قطر ۳ میلی‌متر که حاوی خون خشک شده نوزادان، استانداردها و یا شاهد‌ها است را از لکه‌های روی کاغذ صافی جدا می‌کنند، سپس دایره‌ها درون حفره‌های پلی‌استیرین پوشیده شده با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تیروتروپین قرار می‌گیرند. در آنکوباسیون اول، تیروتروپین موجود در نمونه‌ها به آنتی‌بادی‌های ضد تیروتروپین متصل شده و بقیه پس از تخلیه و شستشو از سیستم خارج می‌شوند. پس از شستشو، آنتی‌بادی دوم ضد تیروتروپین که به آنزیم پراکسیداز متصل شده است به حفره‌ها افزوده می‌شود. بعد از دومین آنکوباسیون و شستشو، با افزودن آنزیم مناسب، رنگ آبی تولید می‌شود. شدت رنگ ایجاد شده با غلظت تیروتروپین موجود در نمونه‌ها نسبت مستقیم دارد. رنگ‌زایی واکنش آنزیمی پس از افزودن محلول متوقف‌کننده خاتمه می‌یابد و رنگ آبی ایجاد شده به رنگ زرد تبدیل می‌شود. شدت رنگ با اسپکتروفوتومتر مخصوص میکروپلیت در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. برای تعیین غلظت تیروتروپین نمونه‌ها ابتدا منحنی جذب نور استانداردها بر حسب غلظت تیروتروپین آن‌ها رسم و سپس غلظت تیروتروپین نمونه از روی منحنی استاندارد تعیین می‌شود. همچنین، غلظت تیروتروپین در نمونه‌های سرمی با استفاده از روش ایمنو رادیومتریک و با استفاده از کیت‌های تشخیصی شرکت کاوشیار اندازه‌گیری شد. در هر مرحله اندازه‌گیری غلظت تیروتروپین (نمونه خون مویرگی پاشنه‌ی پا و وریدی (سرمی)، مقادیر به صورت میلی‌واحد در لیتر گزارش شد.

در مطالعه‌ی حاضر، هایپر تیروتروپینی به غلظت تیروتروپین بالاتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر در نمونه‌های خون پاشنه پا و ورید اطلاق گردید.^{۱۲}

تحلیل داده‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ انجام شد و P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد. توزیع فراوانی،

تربیت مدرس ارسال گردید. نمونه‌های شیر به ظروف در دار منتقل شده و تا زمان آزمایشات مربوطه، در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

پژوهش حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید و تصویب قرار گرفت (کد اخلاق IR.TUMS.VCR.REC.1397.918).

روش‌های آزمایشگاهی

اندازه‌گیری غلظت فلزات سنگین موجود در شیر مادر:

غلظت هر یک از فلزات سنگین شامل جیوه، سرب و کادمیوم با استفاده از طیف‌سنجی پلاسمای جفت شده القایی (Inductively coupled plasma mass spectrometry) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. دستگاه مورد استفاده مدل HP-4500، ساخت کشور ایالات متحده آمریکا و مجهز به اتوسمپلر ASX-520 بود. اساس این روش، برانگیختگی الکترون‌های عناصر مختلف در محیطی به نام پلازما و نشر نور بعد از حالت آسایش الکترونی است که به دلیل تطبیق پذیری و تکرارپذیری، می‌تواند نتایجی با دقت و صحت بالا به دست دهد. در حقیقت پلازما، مجموعه‌ای از الکترون‌ها و یون‌های مثبت گاز آرگون؛ دارای انرژی بالا و دمایی در حدود ۱۰۰۰۰ درجه کلون است. این محیط بوسیله امواج رادیویی با توان بالا ایجاد می‌شود. با تولید میدان امواج رادیویی، الکترون‌ها و یونهای پلازما در مسیرهای مدور و خلاف جهت هم با شتاب خیلی بالا به حرکت در می‌آیند و اصطکاک ناشی از این برخورد تولید گرما (پلازما) می‌کند. اتم‌های خنثای آرگون در درون پلازما، در اثر برخورد با ذرات باردار در حال حرکت، یونیزه شده و بدین ترتیب بقای پلازما ادامه می‌یابد. نمونه (شیر مادر) از میان یک مجرای باریک (مه پاش) بوسیله جریان آرگن در پلازما پخش شده و گرمای پلازما باعث اتمی شدن و برانگیختگی عناصر موجود در نمونه می‌شود. هر عنصر در برگشت به حالت انرژی پایه خود، پرتوهایی با طول موجهای خاص خود پراکنده می‌کند که طول موج‌ها نشان‌دهنده نوع عنصر و شدت آن‌ها نشان‌دهنده غلظت عنصر در نمونه است. نتایج برای هر سه فلز سنگین به صورت میکروگرم در لیتر گزارش شد.

اندازه‌گیری غلظت تیروتروپین نوزادان:

مطابق با طرح ملی غربالگری هیپوتیروئیدی نوزادی، غلظت تیروتروپین نوزادان در بدو تولد (۵-۳ روز) در آزمایشگاه‌های مرجع سه دانشگاه علوم پزشکی شهید

یافته‌ها

در جدول ۱، ویژگی‌های پایه مادران شیرده به تفکیک تولد نوزاد سالم و دارای هایپرتریوتروپینمی آورده شده است. مادران دو گروه از نظر تحصیلات، نوع شغل، سابقه کم‌کاری تیروئید و مصرف مکمل‌های غذایی حاوی ید در طول دوران بارداری تفاوت آماری معنی داری را نشان دادند. بدین صورت که؛ در بین مادران دارای نوزادان هایپرتریوتروپینمی تعداد بیشتری شاغل بوده (۲۸/۶ درصد در مقابل ۴/۹ درصد) و تحصیلات (۱۲/۸±۲/۶ سال در مقابل ۱۱/۲±۲/۹ سال)، فراوانی سابقه کم‌کاری تیروئید (۶۱/۹ درصد در مقابل ۹/۸ درصد) و مصرف مکمل‌های غذایی حاوی ید در طول دوران بارداری (۲۳/۸ درصد در مقابل ۸/۲ درصد) در آنان نسبت به گروه شاهد بالاتر بود.

میانگین \pm انحراف معیار و میانه (دامنه بین چارک) برای مشخصات پایه شرکت‌کنندگان و بر اساس ماهیت متغیر (داشتن توزیع نرمال و غیرنرمال) گزارش شد. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk و هیستوگرام مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کیفی، کمی دارای توزیع نرمال و کمی دارای توزیع غیرنرمال بین دو گروه، به ترتیب از آزمون‌های Student's t-test، Chi Square و Mann Whitney استفاده شد. ارتباط غلظت هریک از فلزات سنگین شیر مادر با غلظت تیروتروپین نمونه خون پاشنه‌ی پا و وریدی، در صورتی‌که داده‌ها توزیع نرمال داشتند، با استفاده از همبستگی پیرسون و در صورت توزیع غیرنرمال، با استفاده از همبستگی اسپیرمن بررسی شد.

جدول ۱- مشخصات پایه مادران به تفکیک تولد نوزاد سالم و دارای هایپرتریوتروپینمی

مشخصه	سالم (تعداد=۶۱)	دارای هایپرتریوتروپینمی (تعداد=۲۱)	P
سن (سال) [†]	۲۸/۲±۴/۷	۲۸/۹±۲/۷	۰/۴۵۶
تحصیلات (سال) [†]	۱۱/۲±۲/۹	۱۲/۸±۲/۶	۰/۰۳۶
آخرین بارداری (سال) [†]	۳/۲±۳/۸	۲/۸±۱/۸	۰/۶۲۹
شغل، کارمند [‡]	۳ (۴/۹)	۶ (۲۸/۶)	۰/۰۰۳
تعداد بارداری بیشتر از ۱ [‡]	۴۰ (۶۵/۶)	۱۷ (۸۱/۰)	۰/۲۷۳
تعداد زایمان بیشتر از ۱ [‡]	۳۳ (۵۴/۱)	۱۶ (۷۶/۲)	۰/۱۲۱
زایمان سزارین [‡]	۴۳ (۷۰/۵)	۱۷ (۸۱/۰)	۰/۴۰۷
دارای سابقه سقط [‡]	۱۲ (۱۹/۷)	۲ (۹/۵)	۰/۲۶۱
دارای سابقه گواتر [‡]	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	-
دارای سابقه کم‌کاری تیروئید قبل از بارداری [‡]	۳ (۴/۹)	۱ (۴/۸)	۰/۹۷۷
دارای سابقه کم‌کاری تیروئید در طول بارداری [‡]	۶ (۹/۸)	۱۳ (۶۱/۹)	<۰/۰۰۱
دارای سابقه پرکاری تیروئید قبل از بارداری [‡]	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	-
دارای سابقه پرکاری تیروئید در طول بارداری [‡]	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	-
دارای سابقه مصرف مکمل‌های غذایی حاوی ید در طول بارداری [‡]	۵ (۸/۲)	۵ (۲۳/۸)	۰/۰۰۵

[†] مقادیر به صورت خطای معیار \pm میانگین آورده شده است؛ [‡] مقادیر به صورت (درصد) تعداد گزارش شده است. جهت مقایسه متغیرهای کیفی، کمی دارای توزیع نرمال و کمی دارای توزیع غیرنرمال بین دو گروه به ترتیب از آزمون‌های Student's t-test، Chi Square و Mann Whitney استفاده شد.

هایپرتیروتروپینی به ترتیب 2921 ± 209 گرم و $44/0 \pm 2/0$ سانتی‌متر بود؛ در حالی که این مقادیر در گروه نوزادان سالم به ترتیب 3255 ± 343 گرم و $50/1 \pm 1/9$ سانتی‌متر بود ($P < 0/001$). تفاوت آماری معنی‌داری در محیط دور سر نوزادان بین گروه سالم و دارای هایپرتیروتروپینی وجود نداشت.

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، میانه (دامنه بین چارک) غلظت تیروتروپین نمونه خون پاشنه‌ی پا در نوزادان سالم و دارای هایپرتیروتروپینی به ترتیب $0/90$ ($0/40-1/85$) و $6/80$ ($5/70-8/80$) میلی‌واحد در لیتر بود ($P < 0/001$). این مقدار در نمونه وریدی نوزادان دارای هایپرتیروتروپینی $5/50$ ($5/00-6/75$) میلی‌واحد در لیتر بدست آمد. میانگین وزن و قد هنگام تولد در نوزادان دارای

جدول ۲- مشخصات پایه نوزادان به تفکیک سالم و دارای هایپرتیروتروپینی

مشخصه	سالم (تعداد=۶۱)	دارای هایپرتیروتروپینی (تعداد=۲۱)	P
جنسیت، (%) تعداد			0/450
پسر	۳۸ (۶۲/۳)	۱۱ (۵۲/۴)	
دختر	۲۳ (۳۷/۷)	۱۰ (۴۷/۶)	
وزن هنگام تولد (گرم)	3255 ± 343	2921 ± 209	<0/001
قد هنگام تولد (سانتی‌متر)	$50/1 \pm 1/9$	$44/0 \pm 2/0$	<0/001
محیط دور سر هنگام تولد (سانتی‌متر)	$34/8 \pm 1/2$	$34/3 \pm 1/5$	0/119
غلظت تیروتروپین (میلی واحد در لیتر) [†]	$0/90$ ($0/1-40/85$)	$6/80$ ($5/8-70/80$)	<0/001

[†] مقادیر به صورت (دامنه بین چارک) میانه گزارش شده است. جهت مقایسه متغیرهای کیفی، کمی دارای توزیع نرمال و کمی دارای توزیع غیرنرمال بین دو گروه به ترتیب از آزمون‌های Chi Square، Student's t-test و Mann Whitney استفاده شد.

وجود فلزات سنگین شامل جیوه، سرب و کادمیوم به ترتیب در ۸۱/۷، ۱۰۰/۰ و ۵۱/۷ درصد شیر مادران دارای نوزاد سالم مشاهده شد، در حالی که همین فلزات در ۷۱/۴، ۱۰۰/۰ و ۸۱/۰ درصد شیر مادران دارای نوزاد هایپرتیروتروپینی وجود داشتند. فراوانی کادمیوم در شیر مادران دارای نوزاد هایپرتیروتروپینی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود ($P=0/022$). فراوانی غلظت جیوه، سرب و کادمیوم شیر مادر در گروه نوزادان سالم بالاتر از محدوده‌ی توصیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی مشاهده شد و درصد این موارد به ترتیب ۷۸/۳، ۱۰۰/۰ و ۵۱/۷ بود، در حالی که نمونه‌های دارای فلزات سنگین مربوطه به ترتیب ۶۶/۷، ۱۰۰/۰ و ۸۱/۰ درصد شیر مادران دارای نوزادان هایپرتیروتروپینی بیش از حد استاندارد بودند. فراوانی کادمیوم در شیر مادران دارای نوزادان هایپرتیروتروپینی هم بالاتر از محدوده‌ی توصیه شده و هم بیشتر از گروه نوزادان سالم بود ($P=0/019$). لازم به ذکر است محدوده‌ی توصیه شده توسط سازمانی بهداشت جهانی به ترتیب برای جیوه، سرب و کادمیوم ۱/۷، ۵/۰ و

۱/۰ میکروگرم در لیتر می‌باشد. میانگین غلظت جیوه، سرب و کادمیوم شیر مادر در جدول ۳ آورده شده است. از بین فلزات سنگین شیر مادر، غلظت سرب در شیر مادران دارای نوزاد سالم به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دارای نوزاد هایپرتیروتروپینی بود ($1034/3 \pm 103/3$ میکروگرم در لیتر در مقابل $604 \pm 62/8$ میکروگرم در لیتر، ($P=0/010$). هیچ یک از فلزات سنگین شیر مادر همبستگی آماری معنی‌داری را با غلظت تیروتروپین نمونه خون پاشنه‌ی پا در دو گروه نوزادان سالم و دارای هایپرتیروتروپینی نشان ندادند (جدول ۴). در بررسی ارتباط فلزات سنگین شیر مادر و غلظت تیروتروپین نمونه وریدی در گروه نوزادان دارای هایپرتیروتروپینی نشان داده شد که؛ غلظت سرب شیر مادر همبستگی آماری معنی‌داری با غلظت تیروتروپین نمونه وریدی دارد ($r=0/478$ ، $P=0/029$). این درحالی است که، این همبستگی در مورد غلظت جیوه ($r=-0/409$ ، $P=0/066$) و کادمیوم ($r=-0/139$ ، $P=0/547$) شیر مادر مشاهده نشد (جدول ۵).

جدول ۳- غلظت فلزات سنگین شیر مادر به تفکیک گروه نوزادان سالم و دارای هایپرتیروتروپینمی

مشخصه	سالم	دارای هایپرتیروتروپینمی	P
جیوه (میکروگرم در لیتر) [†]	۲۰/۲±۲۳/۰	۳۳/۱±۲۹/۵	۰/۲۰۵
بلی [‡]	۴۹ (۸۱/۷)	۱۵(۷۱/۴)	۰/۳۵۸
خیر	۱۱ (۱۸/۳)	۶(۲۸/۶)	
بالاتر از محدوده توصیه شده ۱/۷ میکروگرم در لیتر	۴۷ (۷۸/۳)	۱۴ (۶۶/۷)	۰/۲۸۶
سرب (میکروگرم در لیتر)	۱۰۳/۳±۱۳۴/۳	۶۰/۴±۶۲/۸	۰/۰۱۰
بلی	۶۱ (۱۰۰/۰)	۲۱(۱۰۰/۰)	-
خیر	۰ (۰/۰)	۰(۰/۰)	
بالاتر از محدوده توصیه شده ۵/۰ میکروگرم در لیتر	۶۱ (۱۰۰/۰)	۲۱(۱۰۰/۰)	-
کادمیوم (میکروگرم در لیتر)	۶/۸±۱۷/۷	۷/۵±۲۱/۰	۰/۱۲۹
بلی	۳۱ (۵۱/۷)	۱۷(۸۱/۰)	۰/۰۲۲
خیر	۲۹ (۴۸/۳)	۴(۱۹/۰)	
بالاتر از محدوده توصیه شده ۱/۰ میکروگرم در لیتر	۳۱ (۵۱/۷)	۱۷(۸۱/۰)	۰/۰۱۹

[†] مقادیر به صورت خطای معیار±میانگین آورده شده است؛ [‡] مقادیر به صورت (درصد) تعداد گزارش شده است. جهت مقایسه متغیرهای کیفی و کمی دارای توزیع غیرنرمال بین دو گروه به ترتیب از آزمون‌های Chi Square و Mann Whitney استفاده شد.

جدول ۴- همبستگی فلزات سنگین شیر مادر با غلظت تیروتروپین نمونه پاشنه پا نوزادان به تفکیک گروه سالم و دارای هایپرتیروتروپینمی

مشخصه	سالم	دارای هایپرتیروتروپینمی
جیوه (میکروگرم در لیتر)	۰/۰۷۲	-۰/۱۵۲
r		
P	۰/۵۸۳	۰/۵۱۱
سرب (میکروگرم در لیتر)	-۰/۱۵۷	۰/۳۴۹
r		
P	۰/۲۳۲	۰/۱۲۱
کادمیوم (میکروگرم در لیتر)	-۰/۰۷۳	-۰/۱۹۹
r		
P	۰/۵۸۱	۰/۳۸۸

جدول ۵- همبستگی فلزات سنگین شیر مادر با غلظت تیروتروپین نمونه پاشنه پا و سرم در نوزادان دارای هایپر تیروتروپینمی

غلظت تیروتروپین (میلی واحد در لیتر)		مشخصه
نمونه وریدی	نمونه پاشنه پا	
		جیوه (میکروگرم در لیتر)
-۰/۴۰۹	-۰/۱۵۲	r
۰/۰۶۶	۰/۵۱۱	P
		سرب (میکروگرم در لیتر)
۰/۴۷۸	۰/۳۴۹	r
۰/۰۲۹	۰/۱۲۱	P
		کادمیوم (میکروگرم در لیتر)
-۰/۱۳۹	-۰/۱۹۹	r
۰/۵۴۷	۰/۳۸۸	P

بحث

مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه‌ی ای است که به بررسی ارتباط غلظت جیوه، سرب و کادمیوم شیر مادر در روزهای اولیه پس از زایمان با هایپر تیروتروپینمی نوزادان پرداخته است. یافته‌ها نشان داد که از بین فلزات سنگین، سرب در همه نمونه‌های شیر جمع‌آوری شده از مادران مورد بررسی وجود دارد و بالاترین غلظت را به خود اختصاص می‌دهد. هیچ یک از فلزات سنگین شیر مادر ارتباط آماری معنی‌داری با غلظت تیروتروپین نمونه پاشنه پا در دو گروه نوزادان سالم و دارای هایپر تیروتروپینمی نداشت؛ در حالی که ارتباط مثبت معنادار بین غلظت سرب شیر مادر و غلظت تیروتروپین نمونه وریدی در نوزادان دارای هایپر تیروتروپینمی مشاهده شد.

در مطالعه کنونی، سرب در شیر مادر بالاترین غلظت را بین فلزات مورد بررسی داشت. پژوهش‌های انجام شده در ایران نشان می‌دهد که میزان سرب شیر مادر در شهرهای مختلف متفاوت است؛ به عنوان مثال، غلظت سرب شیر مادر در استان اصفهان در زرین شهر و اصفهان به ترتیب ۲/۴۴ و ۷/۱۱ میکروگرم در لیتر،^{۱۳} در همدان ۴۲/۰ میکروگرم در لیتر^{۱۴} و در کرمان ۵۴/۰ میکروگرم در لیتر^{۱۵} برآورد گردید. در مطالعه‌ی ای که در سال ۱۳۹۳ در شهر تهران انجام گردید،^{۱۶} غلظت سرب شیر مادر ۲۴/۰ میکروگرم در لیتر گزارش شد که با میزان اندازه‌گیری شده در مطالعه کنونی

(۹۲/۲ میکروگرم در لیتر) بسیار متفاوت بود. این اختلاف را می‌توان به تفاوت در روش اندازه‌گیری غلظت سرب شیر مادر و افزایش بارآلودگی شهر تهران به ویژه در سال‌های اخیر منتسب دانست. در این باره لازم به ذکر است که؛ عواملی چون تغذیه، محیط کار، منطقه جغرافیایی و استفاده از مواد آرایشی از دیگر عوامل موثر در غلظت سرب شیر مادر هستند.

تاکنون مطالعات موجود ارتباط فلزات سنگین با عملکرد تیروئید نوزادان را بیشتر در دوران بارداری بررسی کرده‌اند و یافته‌ها نشان داده‌اند که فلزات سنگین؛ از جمله آرسنیک، جیوه و کادمیوم، با غلظت هورمون‌های تیروئید به ویژه تیروتروپین و تیروکسین آزاد نوزادان مرتبط است.^{۱۱، ۱۲} اما، در پژوهش‌های محدودی این ارتباط در زمان زایمان یا پس از آن مورد مطالعه قرار گرفته است. در ژاپن، بررسی غلظت سرب، کادمیوم و سلینیوم خون بند ناف ۲۴ مادر در زمان زایمان نشان داد که غلظت تیروتروپین و تیروکسین خون نوزادان ۶-۴ روزه ارتباط مستقیمی با غلظت کادمیوم و نه سرب و سلینیوم خون بند ناف دارد.^{۱۷} در مطالعه حاضر، با وجود این که فراوانی کادمیوم در نمونه‌ی شیر مادران دارای نوزاد هایپر تیروتروپینمی به طور معناداری بیشتر از مادران دارای نوزاد سالم بود، اما بین سطح کادمیوم شیر مادر و غلظت تیروتروپین ارتباطی وجود نداشت. به هر حال، افزایش سطح سرب شیر مادر در روزهای اولیه پس از زایمان با افزایش غلظت تیروتروپین نوزادان در نمونه وریدی همراه

میزان مواجهه با آلودگی‌های غذایی و مواد آرایشی و بهداشتی وجود نداشت.

در کل، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه مادر با فلزات سنگین می‌تواند یکی از عوامل موثر در عملکرد تیروئید نوزادان باشد. از بین فلزات مورد بررسی، غلظت سرب شیر مادر همبستگی معنی‌داری با هایپرتیروئیدیسمی نوزادان در روزهای اولیه پس از تولد داشت. با این حال جهت تایید نتایج فوق، مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: پژوهش حاضر با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است که بدین‌وسیله نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را ابراز می‌نمایند.

تعارض منافع: هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

- Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Jr., Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, Mitchell ML, Murphey WH, Walfish PG. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-5.
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992; 38: 230-5.
- Ordookhani A, Mirmiran P, Moharamzadeh M, Hedayati M, Azizi F. A high prevalence of consanguineous and severe congenital hypothyroidism in an Iranian population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1201-9.
- Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: T297-R317.
- Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 63-75.
- Yarahmadi S, Tabibi S, Alimohammadzadeh K, Ainy E, Gooya M, Mojarrad M, Delgoshai B. Cost-Benefit and Effectiveness of Newborn Screening of Congenital Hypothyroidism: Findings from a National Program in Iran. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2010; 2010: 1-6.
- Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 181-6.
- Jancic SA, Stosic BZ. Cadmium effects on the thyroid gland. *Vitam Horm* 2014; 94: 391-425.
- Luo J, Hendryx M. Relationship between blood cadmium, lead, and serum thyroid measures in US adults - the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *Int J Environ Health Res* 2014; 24: 125-36.
- Liang C, Han Y, Ma L, Wu X, Huang K, Yan S, et al. Low levels of arsenic exposure during pregnancy and maternal and neonatal thyroid hormone parameters: The determinants for these associations. *Environ Int* 2020; 145: 106114.
- Wang X, Sun X, Zhang Y, Chen M, Dehli Villanger G, Aase H, Xia Y. Identifying a critical window of maternal metal exposure for maternal and neonatal thyroid function in China: A cohort study. *Environ Int* 2020; 139: 105696.
- Zung A, Tenenbaum-Rakover Y, Barkan S, Hanukoglu A, Hershkovitz E, Pinhas-Hamiel O, Bistrizter T, Zadik Z. Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 264-71.
- Goudarzi MA, Parsaei P, Nayeypour F, Rahimi E. Determination of mercury, cadmium and lead in human milk in Iran. *Toxicol Ind Health* 2013; 29: 820-3.
- Vahidinia A, Samiee F, Faradmal J, Rahmani A, Taravati Javad M, Leili M. Mercury, Lead, Cadmium, and Barium Levels in Human Breast Milk and Factors Affecting Their Concentrations in Hamadan, Iran. *Biol Trace Elem Res* 2019; 187: 32-40.
- Khanjani N, Jafari M, Ahmadi Mousavi E. Breast milk contamination with lead and cadmium and its related factors in Kerman, Iran. *J Environ Health Sci Eng* 2018; 16: 323-35.
- Soleimani S, Shahverdy MR, Mazhari N, Abdi K, Gera-yesh Nejad S, Shams S, Alebooyeh E, Khaghani S. Lead concentration in breast milk of lactating women who were living in Tehran, Iran. *Acta Med Iran* 2014; 52: 56-9.
- Iijima K, Otake T, Yoshinaga J, Ikegami M, Suzuki E, Naruse H, Yamanaka T, Shibuya N, Yasumizu T, Kato N. Cadmium, lead, and selenium in cord blood and thyroid hormone status of newborns. *Biol Trace Elem Res* 2007; 119: 10-8.

بود و این ارتباط در نمونه خون پاشنه‌ی پا معنادار نبود. به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری غلظت هورمون‌های تیروئید در نمونه وریدی (سرمی) می‌تواند نتایج قابل اطمینان‌تری از وضعیت تیروئید نوزادان در مقایسه با نمونه پاشنه پا باشد. با اینحال تعداد کم مطالعات انجام شده می‌تواند نتیجه‌گیری قطعی را با مشکل مواجه سازد.

مطالعه کنونی جزء اولین مطالعاتی است که به بررسی ارتباط غلظت فلزات سنگین شیر مادر با عملکرد تیروئید نوزادان در روزهای اولیه پس از تولد پرداخته است. با این حال، لازم است یافته‌ها با در نظر گرفتن محدودیت‌های موجود مورد تفسیر قرار گیرد که از آن میان می‌توان به عدم امکان بررسی پروفایل تیروئیدی نوزادان در گروه شاهد به دلیل ملاحظات اخلاقی اشاره نمود. همچنین، امکان بررسی نحوه و میزان مواجهه مادر با هر یک از فلزات سنگین از نظر

Original Article

Associations of Breast Milk Mercury, Lead and Cadmium Concentrations with Hyperthyrotropinemia in Neonates during the First Few Days after Birth

Farshadfar S¹, Nazeri P¹, Nayeri FS¹, Hedayati M², Vige M³, Amini F¹

¹Family Health Institute, Breastfeeding Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Family Health Institute, Maternal, Fetal and Neonatal Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: pnazeri@tums.ac.ir

Received: 03/08/2021 Accepted: 02/11/2021

Abstract

Introduction: Recent studies show that exposure to heavy metals can affect thyroid function. This study aimed to assess heavy metals in breast milk during the first few days postpartum and their relationships with hyperthyrotropinemia in neonates. **Materials and Methods:** In this case-control study, 82 mother-infant pairs, consisting of 21 pairs (neonates with hyperthyrotropinemia) in the case group and 61 pairs (healthy neonates) in the control group, were assessed at 3-5 days postpartum. Thyrotropin concentrations >5 mIU/L in the heel blood sample were considered as hyperthyrotropinemia. In the case group, thyrotropin concentration was also measured in the venous blood sample for confirmation. At the same time, to assess mercury (Hg), lead (Pb), and cadmium (Cd) concentrations, a breast milk sample was collected from each mother. **Results:** The median (interquartile range, IQR) thyrotropin concentrations in the heel blood sample of healthy neonates and neonates with hyperthyrotropinemia were 0.90 (0.40-1.85) and 6.80 (5.70-8.80) mIU/L, respectively (P<0.001). This value was 5.50 (5.00-6.75) mIU/L in the venous sample of neonates with hyperthyrotropinemia. None of the heavy metals in breast milk showed a significant correlation with thyrotropin concentration in the heel blood sample. However, there was a significant correlation between the concentration of Pb in breast milk and thyrotropin level in the venous blood sample (r=0.478, P=0.029). No correlations were observed between breast milk Hg and Cd concentrations and venous thyrotropin level. **Conclusion:** The present findings indicate that the concentration of Pb in breast milk correlates with neonates' thyroid function. However, further studies with larger sample sizes are needed to confirm our results.

Keywords: Mercury, Lead, Cadmium, Breast Milk, Thyrotropin Concentration, Neonates