

هیپومینزیمی و کمبود هورمون پاراتیروئید (PTH) در هیپوکلسمی دیررس کلاسیک نوزادان (CLNH)*

دکتر سیدحسین فخرایی**

خلاصه

میزان هورمون پاراتیروئید به روش ایمونواسی در هفت نوزاد مبتلا به هیپوکلسمی دیررس کلاسیک نوزادان که با علائم تشنج و تتانی مراجعه کرده بودند، اندازه‌گیری شد. سن متوسط این نوزادان حدود $۲/۴۷ \pm ۷/۱۴$ روز (انحراف معیار) بود. در پنج مورد، میزان PTH غیرقابل اندازه‌گیری و در دو مورد دیگر میزان این هورمون کمتر از حد طبیعی بود. میزان متوسط هورمون PTH در این نوزادان حدود $۱/۳۹ \pm ۳/۵$ میکرولیتر اکووالانت در میلیلیتر (انحراف معیار) بود که از میزان متوسط این هورمون در گروه کنترل به مراتب کمتر می‌باشد ($۱/۸ \pm ۱۱/۶۰$). هیپومینزیمی (که میزان منیزیم سرم زیر $۱/۵$ میلی‌اکووالانت در لیتر را می‌گویند) در این نوزادان یک یافته ثابت بود ($۱/۲۴ \pm ۰/۱۷$ در نوزادان بیمار و $۱/۸۵ \pm ۰/۳۵$ در گروه کنترل). بنابراین عدم ترشح هورمون پاراتیروئید بعد از تولد ممکن است در هیپوکلسمی دیررس کلاسیک نوزادان یک عامل اتیولوژیک باشد. هیپومینزیمی اولیه ممکن است باعث عدم ترشح PTH شود.

* این مطالعه در بخش نوزادان بیمارستان کودکان سنت لوئیز دانشگاه واشنگتن آمریکا انجام شده است.
** دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و رئیس بخش نوزادان مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی کودکان مفید

مقدمه

هیپوکلسمی کلاسیک دیررس نوزادان (CLNH) یک عارضه بالینی شناخته شده می‌باشد (۱). این عارضه معمولاً در نوزادان سالم رسیده (فول‌ترم) که از غیر شیر مادر تغذیه می‌کنند اتفاق می‌افتد. این نوزادان به طور مشخص با علائم تشنج و تتانی بعد از روز پنجم تا هفتم تولد مراجعه می‌کنند. از یافته‌های بیوشیمیائی در این نوزادان، هیپوکلسمی و هیپرفسفاتی (۲ و ۳) و در مواردی هیپومیزیمی است (۴). میزان بالای فسفات و نسبت پایین کلسیم به فسفات در رژیم غذایی در بیماریزایی این عارضه از عوامل موثر، ذکر شده است (۱، ۳، ۵). گرچه تعدادی از پژوهندگان احتمال کمبود موقت هورمون پاراتیروئید (PTH) را در این نوزادان مطرح کرده‌اند (۱، ۲، ۶ و ۷) لکن تا زمان نگارش این مقاله هیچ گونه تحقیقی در مورد اندازه‌گیری مسقیم هورمون پاراتیروئید در نوزادان مبتلا به CLNH نشده است. از زمان انجام این تحقیق تا هنگام نگارش مقاله نیز مطالعات چندی در این مورد انجام و گزارشهایی منتشر شده است (۸، ۹ و ۱۰). هدف از این نوشتار، گزارش اندازه‌گیری مستقیم هورمون پاراتیروئید در هفت نوزاد مبتلا به CLNH و مقایسه میزان متوسط آن با نوزادان فول ترم سالم است. ضمناً در این مطالعه شیوع فراوان هیپومیزیمی در نوزادان مبتلا به CLNH نیز ثابت شده است.

بیمار و روش مطالعه

بیماران مورد مطالعه شامل دو دسته بودند:

دسته اول: نوزادان مبتلا به CLNH. این گروه شامل هفت نوزاد بود که با علائم تشنج و تتانی به بخش اورژانس بیمارستان کودکان سنت لوئیز دانشگاه واشنگتن مراجعه کردند (از ژانویه ۱۹۷۷ تا پایان دسامبر ۱۹۷۹). همه این نوزادان

سالم و رسیده بوده، هیچ گونه مشکلات پیش از زایمان نداشتند. این نوزادان به طریق سزارین انتخابی متولد شده بودند. علائم این نوزادان در سن متوسط $۷/۱۴ \pm ۲/۴۷$ روز بروز کرد. از تمام نوزادان نمونه‌های خون جهت اندازه‌گیری کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید و منیزیم سرم بوسیله پونکسیون سیاهرگی و یا از طریق سوزن زدن به کف پا هنگام مراجعه به بیمارستان گرفته شد. جدول ۱ خصوصیات این نوزادان را نشان می‌دهد.

دسته دوم: گروه کنترل. این گروه شامل سیزده نوزاد سالم رسیده بود که به طریق سزارین انتخابی متولد شده، هیچ گونه عارضه‌ای نداشتند. همگی این نوزادان از شیر مادر تغذیه می‌کردند. این نوزادان در دو گروه کاملاً متجانس قرار داشتند که فقط نحوه تغذیه آنان با هم اختلاف داشت. گروه اول همگی از شیر خشک و یا شیر گاو ولی گروه دوم از شیر مادر تغذیه می‌کردند. نمونه‌های سرم تا زمان اندازه‌گیری در فریزر نگهداری می‌شدند. کلسیم و منیزیم سرم به طریق اسپکتروفتومتری Atomic absorption اندازه‌گیری شدند (۱۱). و اندازه‌گیری فسفر سرم به روش اسپکتروفتومتری Guilford و Hycel انجام شد (۱۲). هورمون پاراتیروئید سرم به روش ایمونواسی که C-Terminal را تشخیص می‌دهد (۱۳)، اندازه‌گیری گردید. جهت بررسی آماری از روش Unpaired T-test استفاده شد.

نتایج

سن متوسط گروه مطالعه $۶/۸ \pm ۰/۶$ روز و سن متوسط گروه مورد مطالعه $۷/۱۴ \pm ۲/۴۷$ روز بود. میزان کل سطح کلسیم، منیزیم و فسفر سرم در نوزادان گروه کنترل به ترتیب $۸/۳$ تا $۱۱/۳$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، $۱/۵$ تا $۲/۵$ میلی‌اکوالانت در لیتر و $۴/۱$ تا

جدول ۱) خصوصیات بالینی و بیوشیمیایی بیماران مورد مطالعه

بیمار	وزن زمان تولد (گرم)	جنس	زمان وقوع هیپوکلسمی (روز)	تغذیه	کلسیم (میلیگرم در صد لیتر)	منیزیم (میلی اکوالانت در لیتر)	فسفر (میلیگرم در صد لیتر)	PTH (میکرو لیتر اکوالانت در میلی لیتر)
۱	۳۰۰۰	مؤنث	۸	شیرخشک	۶/۵	۱/۴	۱۱/۳	کمتر از ۵
۲	۲۵۰۰	مؤنث	۱۲	شیر گاو	۶/۱	۱/۳	۹/۷	کمتر از ۳
۳	۳۷۲۰	مذکر	۸	شیرخشک	۷/۵	۱/۴	۹/۵	۵
۴	۳۶۲۰	مذکر	۵	شیر گاو	۶/۳	۱/۱	۹/۷	کمتر از ۲
۵	۳۷۷۰	مذکر	۶	شیرخشک	۷/۵	۱/۱	۸/۷	کمتر از ۵
۶	۳۲۰۰	مذکر	۵	شیرخشک	۵	۱/۰	۱۱/۵	کمتر از ۲
۷	۳۸۰۰	مذکر	۶	شیرخشک	۷/۰	۱/۴	۸/۸	۳
میان متوسط (انحراف معیار)	۳۳۷۲		۷/۱۴		۶/۵۵	۱/۲۴	۹/۸۸	کمتر از ۳/۵
	(۴۴/۹۱)		(۴۲۲۷)		(۴۰/۸۸)	(۴۰/۱۷)	(۴۱/۳۹)	(۴۱/۳۹)

بیان شده است (۶، ۷ و ۱۵). مقدار کلسیم و فسفر موجود در شیر گاو، به ترتیب ۱۲۲۰ میلیگرم در لیتر و ۹۱۰ میلیگرم در لیتر و نسبت کلسیم به فسفر آن ۱/۳۵ به ۱ است؛ در حالی که، شیر مادر حاوی ۳۴۰ میلیگرم کلسیم در لیتر و ۱۵۰ میلیگرم فسفر در لیتر بوده و نسبت کلسیم به فسفر در این شیر ۲/۴۵ به ۱ است (۲). بیشتر شیرهای مصنوعی در یک لیتر حدود ۴۰۰ تا ۱۲۰۰ میلیگرم کلسیم و حدود ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلیگرم فسفر دارند. نظریه شناخته شده در مورد اتیولوژی CLNH عبارت است از میزان بالای فسفر در شیر و عدم توانایی کلیه نوزاد جهت دفع فسفر (۱۶ و ۱۷). این پدیده باعث بالا رفتن میزان فسفر خون (هیپرفسفاتمی) شده و در نتیجه این افزایش سطح در مایع خارج سلولی، خود سبب بروز علائم تشنج و تتانی در این نوزادان میزان

۸/۰ میلی اکوالانت در لیتر بود (با مقادیر متوسط ۹/۹ ± ۰/۸ برای کلسیم، ۱/۹ ± ۰/۳ برای منیزیم و ۶/۷ ± ۱ برای فسفر). میزان هورمون پاراتیروئید سرم از زیر ۷ تا بیشتر از ۲۰ میکرولیتر اکوالانت در میلیلیتر با مقدار متوسط ۱/۸ ± ۱۱/۶ بود. در همه نوزادان مبتلا به CLNH میزان منیزیم سرم پایتتر از ۱/۵ میلی اکوالانت در لیتر و فسفر سرم بالاتر از ۸/۵ میلیگرم در دسی لیتر بود.

میزان هورمون پاراتیروئید سرم که در زمان وقوع هیپوکلسمی در نوزادان مبتلا به CLNH بررسی شده بود، در پنج مورد غیرقابل اندازه گیری و در دو نوزاد پایین تر از حد طبیعی بود (میزان طبیعی هورمون پاراتیروئید سرم بین ۲ تا ۱۰ میکرولیتر اکوالانت در میلیلیتر است). مقایسه گروه کنترل و گروه بیمار در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲) مقایسه گروههای کنترل و بیمار

دو گروه	سن (روز)	کلسیم (میلیگرم در دسی لیتر)	منیزیم (میلی اکوالانت در لیتر)	فسفر (میلیگرم در دسی لیتر)	PTH (میکرولیتر اکوالانت در میلیلیتر)
گروه کنترل	۶/۸ ± ۰/۶	۹/۹ ± ۰/۸	۱/۹ ± ۰/۳	۶/۷ ± ۱	۱۱/۶ ± ۱/۸
گروه بیمار	۷/۱۴ ± ۲/۴۷	۶/۵۵ ± ۰/۸۸	۱/۲۴ ± ۰/۱۷	۹/۸۸ ± ۱/۱۱	کمتراز ۳/۵ ± ۱/۳۹

بحث

هیپوکلسمی برای اولین بار در سال ۱۹۳۳ توسط مسلو (Maslow) به عنوان علت تتانی در نوزادان مطرح شد (۱۴). به طور کلاسیک این بیماران، نوزادان فول ترم و سالمی هستند که سابقه عوارض پیش از زایمان و یا اسفیکسی تولد نداشته و از شیری، غیر از شیر مادر، تغذیه می کنند و در حدود ۵ تا ۷ روز بعد از تولد با تشنج و تتانی به بیمارستان آورده می شوند (۱ و ۳). اهمیت تغذیه در بیماریزایی این عارضه از سوی بعضی محققین

کلسیم یونیزه خون پایین می آید و این امر به نوبه یافته های این مطالعه - یعنی هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی - دلیل بر کمکاری پاراتیروئید است.

در حالت طبیعی، هیپوکلسمی می بایستی سبب تحریک غدد پاراتیروئید شده ترشح هورمون پاراتیروئید را به مقدار زیاد افزایش می دهد و PTH نیز به نوبه خود باعث حرکت کلسیم و منیزیم از استخوان و افزایش دفع فسفر از کلیه می شود. در مورد سبب شناختی CLNH یکی از فرضیه ها کمبود موقت هورمون پاراتیروئید

در ۴۸ ساعت اول بعد از تولد، مقدار منیزیم خون نیز بالا می‌رود (۱۸). مطالعات انجام شده نشان داده است که هیپومنیزیمی تأثیری در بیوستت PTH ندارد (۲۳ و ۲۴) ولی ترشح PTH را بوسیله غدد پاراتیروئید دچار اختلال می‌نماید (۲۱، ۲۲، ۲۵-۲۸). مکانیسم دیگری که بوسیله آن هیپومنیزیمی ممکن است به طور ثانویه سبب هیپوکلسمی بشود از طریق عدم پاسخگویی End-Organ به اثرات PTH است. مطالعات متعدد روی حیوانات و انسان نشان داده است که در شرایط هیپومنیزیمی، استخوانها نسبت به اثر PTH مقاوم شده، در واکنش به PTH تخریب استخوانی انجام نمی‌شود (۲۹، ۳۰). چنانچه ما فرض را بر این بگیریم که در این نوزادان هیپومنیزیمی اولیه وجود داشته باشد سؤال این است که چگونه این نوزادان به هیپومنیزیمی مبتلا می‌شوند. علت واقعی این پدیده به درستی مشخص نیست. منیزیم به طور فعال از جفت عبور کرده، به جنین می‌رسد (۳۱). حال اگر -به دلایل مختلف- میزان منیزیم سرم مادر پایین باشد، می‌تواند به صورت هیپومنیزیمی در نوزاد تظاهر کند. دلیل دیگر هیپومنیزیمی در این نوزادان می‌تواند هیپرآلدوسترونیسم باشد که به عنوان یک فرضیه در بیمارزایی این هیپومنیزیمی بیان شده است. البته سطح آلدوسترون سرم در این نوزادان اندازه‌گیری نشده و این خود موردی برای مطالعات آینده است.

هیپرآلدوسترونیسم می‌تواند سبب افزایش دفع منیزیم از کلیه گشته و باعث شود که هیپومنیزیمی بروز کند (۴).

نتیجه‌گیری

- ۱) نوزادان مبتلا به CLNH (با وجود سطح پائین کلسیم سرم) مقادیر پائین PTH دارند.
- ۲) هیپومنیزیمی می‌تواند در این نوزادان پدیده اولیه باشد و از طریق مکانیسم‌های مختلف باعث بروز هیپوپاراتیروئیدی موقت و در نتیجه هیپوکلسمی شود.

است (۱، ۲، ۶ و ۱۵) ولی تا زمان انجام این تحقیق در نوزادان مبتلا به CLNH اندازه‌گیری مستقیم انجام نشده است. در مطالعه حاضر، اندازه‌گیری مستقیم میزان هورمون پاراتیروئید در نوزادان مبتلا به CLNH نشان داد که مقدار PTH آنان یا غیر قابل اندازه‌گیری و یا از حد طبیعی کمتر بود. -بخصوص با توجه به میزان هیپوکلسمی این نوزادان. و میزان متوسط این هورمون در نوزادان مبتلا به CLNH به مراتب کمتر از گروه کنترل بود.

بعد از انجام این تحقیق، تا زمان نگارش مقاله حاضر نیز مطالعاتی در این زمینه به عمل آمده که کمبود موقت هورمون پاراتیروئید را در این نوزادان به اثبات رسانده است (۸-۱۰). در شرایط طبیعی در خون بندناف نوزادان رسیده و نیز نارس، میزان هورمون پاراتیروئید بسیار پایین و یا غیر قابل اندازه‌گیری است (۱۸). میزان کلسیم خون که در چند روز اول بعد از تولد بتدریج پایین می‌آید، هورمون پاراتیروئید افزایش یافته و در خون بندناف بیشتر نوزادان ۴۸ ساعت بعد از تولد هورمون پاراتیروئید سرم به میزان بیشتری- در مقایسه با مقادیر موجود- وجود داشت. در تعدادی از نوزادان نارس بالا رفتن این هورمون برای چند روز به تاخیر می‌افتد (۱۸ و ۱۹). این عارضه در مورد نوزادان مادران دیابتیک نیز دیده می‌شود (۱۹ و ۲۰).

علت اینکه نوزادان مبتلا به CLNH نمی‌توانند در شرایط هیپوکلسمی میزان PTH سرم را افزایش دهند، هنوز کاملاً مشخص نشده است. یکی از علل می‌تواند هیپومنیزیمی باشد. هیپومنیزیمی در این نوزادان بسیار شایع است و این وضعیت در مطالعات قبلی نیز مطرح شده و گفته می‌شود که حدود نیمی از نوزادان مبتلا به CLNH مبتلا به هیپومنیزیمی می‌باشند (۴، ۲۱ و ۲۲). در حالت طبیعی در خون بندناف نوزادان رسیده و نارس میزان منیزیم پائین است و با افزایش مقدار هورمون پاراتیروئید

و احتمالاً" به عوامل گوناگون بستگی دارد.

(۳) در این نوزادان علت هیپومینزیمی مشخص نیست

مراجع

- 1) Hypocalcemia states. In: Harrison (Eds). Disorders of calcium and phosphate Metabolism in Childhood and Adolescence. Philadelphia, WB Saunders, 1979, PP 47-99
- 2) Mizrahi A, London RD and Gribbetz D: Neonatal hypocalcemia-Its causes and treatment. New Engl J Med 278:1163, 1968
- 3) Root AW, and Harrison HE: Recent advances in calcium metabolism: II. Disorders of calcium homeostasis. J Pediat 88: 177, 1976
- 4) Chiswick ML: Association of oedema and hypomagnesiemia with hypocalcemic tetany of the newborn. British Med J 3: 15, 1971
- 5) Pierson JD, and Crawford JD: Dietary dependent neonatal hypocalcemia. Am J Dis Child 123:427, 1972
- 6) Gardner LI, MacLachlan EA, Pick W, et al: Etiologic factors in tetany of newly born infants. Pediat 5: 228, 1950
- 7) Gittleman IF, Pincus JB: Influence of diet on occurrence of hyperphosphatemia and hypocalcemia in the newborn infant. Pediat 8: 778, 1951
- 8) Salle BL, Delvin E, Glorieux F, et al: Human neonatal hypocalcemia Biol Neonate 58(1): 22-31, 1990
- 9) Wright C, David L, Chapuy MC, et al: Late neonatal hypocalcemia. Pediatric 44(4): 289-95, 1989
- 10) Branchi M, Patriarca PL, Bordoni P: Radioimmunologic analysis of calcitonin and parathyroid hormone in the study of calcium Homeostasis in the newborn infant during the first days of life. Pediatr Med Chir 4(6):635-8, 1982
- 11) Varian Techtron: Analytic methods for flame spectroscopy. Australia, 1927
- 12) Henry RJ, and Berkman S: Absorbance of various protein-free filtrates of serum. Clin Chem 3:711, 1957
- 13) Hruska KA, Kopelman R, and Rutherford WE, et al: Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog. J Clin Invest 56:39, 1976
- 14) Maslow HI: Tetany in the newborn. Arch Pediat 50:768, 1933
- 15) Balwin M: Pathogenesis of tetany of newborn. Am J Dis Child 54: 1211, 1937
- 16) Dean RFA, McCance RA: Inulin, diodone, creatinine and urea clearances in newborn infants. J Physiol 106: 431, 1947
- 17) Dean RFA, McCance RA: Phosphate in infants and adults. J Physiol 107: 182, 1948
- 18) Hillman LS, Rojanasthit S, Slatopolsky E and Haddad JG: Serial measurements of serum calcium, magnesium, parathyroid hormone, calcitonin, and 25-hydroxy-Vitamin D in premature and term infants during the first week of life. Pediatric Res 11: 739, 1977
- 19) Schedewie HK, O'Dell WD, and Fisher DA, et al: Parathormone and perinatal calcium homeostasis. Res 13:1, 1979
- 20) Tsang RC, Strub R, and Brown DR, et al: Hypomagneseemia in infants of diabetic mothers. Perinatal studies. J Pediat 89:115,1976
- 21) Loughhead JL, Mimouni F, Tsang RC, et al: A role for magnesium in neonatal parathyroid gland function? J Amer Coll Nutr Apr 10(2):123-6, 1991
- 22) Shaul PW, Mimouni F, Tsang RC, et al: The role of magnesium in neonatal calcium homeostasis: Effect of magnesium infusion on calciotropic hormones and calcium. Pediat Res Sep 22(3):319-23, 1987
- 23) Hamilton JW, Spierto FW, MacGregory RP, and Cohen D: Studies on the biosynthesis in vitro of parathyroid hormone. J Biol Chem 296:3224, 1971
- 24) Anast CA, Winnockert JL, Forte LR and Burns TW.: Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. J Clin Endocrinol Metab 24:707, 1976

- 25) Chase LR, and Slatopolsky E: Secretion and metabolic efficacy of parathyroid. Hormone in patients with severe hypomagnesemia. J Clin Endocrinol Metab 38:363, 1974
- 26) Muldoney FP, McKenna TJ and Kyle LH, et al: Parahormone like effect of magnesium replenishment in steatorrhea. New Engl J Med 281:61, 1970
- 27) Slatopolsky E, Rosenbaum R, Mannes P and Klahr S: The hypocalcemia of magnesium depletion. In: Massry SG, Ritz E, and Rapado A (Eds.): Homeostasis of phosphate and other minerals. Publishing Corporation 1978, PP 263-271
- 28) Mennes P, Rosenbaum R, Martin K and Slatopolsky E: Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease. Ann Int Med 88:206, 1978
- 29) Frietag JJ, Martin KJ, and Conrades MB, et al: Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. J Clin Invest 64: 1238, 1979
- 30) Estep H, Shaw WA, and Watlington C, et al: Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. J Clin Endocrinol 29: 845, 1969
- 31) Daneist J, Springer D, and Cohlan SA: Fetal homeostasis in maternal malnutrition: II. Magnesium deprivation. Pediat Res 55: 131, 1971