

## رشد ذهنی و فعالیت تیروئید در کودکانی که هنگام شیرخواری مادران آنها با متی مازول درمان شده‌اند

دکتر فریدون عزیزی، دکتر مجید بحرینیان، دکتر محمد ابراهیم خمسه، دکتر محسن خوش نیت نیکو \*

\* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کودکانی که مادران آنها دچار پرکاری تیروئید بوده و متی مازول مصرف می‌کرده‌اند در دوران شیرخواری فعالیت تیروئید آنها طبیعی است. مطالعه کنونی رشد ذهنی و فعالیت تیروئید آنها را در سنین قبل از دبستان و دبستان بررسی کرده است.

**روش بررسی:** ۸۲ کودک در سن ۴۸ تا ۸۶ ماه مطالعه شدند. مادران ۴۲ کودک در زمان شیرخواری آنها برای درمان پرکاری تیروئید از متی مازول (۳۰-۲۰ میلی گرم در روز برای ماه اول، ۱۰ میلی گرم برای ماه دوم و ۵-۱۰ میلی گرم برای ۱۰ ماه بعد) استفاده کرده بودند. آزمونهای عملکردی تیروئید این کودکان در مدت یک سال مصرف متی مازول توسط مادرانشان طبیعی بود. تعداد ۴۰ کودک دیگر به عنوان شاهد انتخاب شدند. غلظت سرمی  $T_3$ ،  $T_4$  و  $TSH$ ، ید ادرار، آنتی بادیهای تیروئید اندازه گیری و ضریب هوشی با آزمونهای وکسلر و گودیناف سنجیده شد.

**یافته‌ها:** وزن، قد، غلظت سرمی  $T_3$ ،  $T_4$  و  $TSH$  و آنتی بادیهای تیروئید تفاوتی در گروه متی مازول و شاهد نداشت. متوسط ضریب هوشی  $10.7 \pm 1.7$  در مقابل  $10.6 \pm 1.6$  (با آزمون گودیناف) و  $10.3 \pm 1.0$  در مقابل  $10.3 \pm 1.6$  (آزمون وکسلر) به ترتیب برای کودکان گروه متی مازول و شاهد بود و تفاوت معنی دار بین دو گروه موجود نبود. در زمینه‌های کلامی ( $Verbal$ ) و عملی ( $Functional$ ) ضریب هوشی و اجزای این زمینه‌ها نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** رشد جسمی و ذهنی و فعالیت تیروئید در کودکانی که مادران آنها در زمان شیردهی آنها متی مازول مصرف می‌کرده‌اند در سنین پیش از دبستان و دبستان طبیعی است.

**واژگان کلیدی:** رشد ذهنی، فعالیت تیروئید، متی مازول.

### مقدمه

پروپیل تیواوراسیل در شیر بیشتر ظاهر شده و نسبت غلظت شیر به پلازما تقریباً یک به یک است (۳،۴). بنابراین برای سالها مادرانی که به علت پرکاری تیروئید داروهای ضد تیروئید مصرف می‌کردند از شیر دادن بر حذر شده بودند (۵). مطالعات بعدی بی خطر بودن هر دو دارو، پروپیل تیواوراسیل و متی مازول، را برای فرزندان مادرانی که این داروها را مصرف کرده و شیر داده‌اند، به اثبات رسانید (۱۳-۶). در میان مقالات منتشر شده، تنها یک مطالعه است که ۱۴ کودک را که در زمان شیرخواری مادران آنها بین ۲۰-۵ میلی گرم متی مازول مصرف می‌کرده‌اند، برای مدت طولانی پیگیری کرده است

داروهای گروه تیانامید درمان انتخابی در پرکاری تیروئید هنگام حاملگی و شیردهی هستند. با این همه باید توجه داشت که پروپیل تیواوراسیل و متی مازول از جفت عبور می‌کنند و نیز در شیر ظاهر می‌شوند (۱،۲). این موضوع در مورد متی مازول دارای اهمیت بیشتری است، زیرا در مقایسه با

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و

متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی (email: azizi@erc.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۱۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۶/۱۲

(۱۳). بنابراین مطالعه کنونی برای بررسی اثرات طولانی مدت مصرف دوزهای بالاتر متی‌مازول در مادران شیرده بر رشد جسمی و ذهنی و فعالیت بدنی کودکان آنها انجام شد.

## مواد و روشها

در این مطالعه که به صورت (Historical cohort) طراحی شده بود ۴۲ کودک ۴۲ تا ۸۶ ماهه که در زمان شیرخوارگی مادران آنها دچار پرکاری تیروئید بوده و متی‌مازول مصرف کرده بودند و ۴۰ کودک به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. مادران کودکان گروه متی‌مازول ۲ تا ۸ ماه پس از زایمان آنها دچار علائم پرکاری تیروئید شده و تشخیص بیوشیمیایی داده شد، نسبت T3 به T4 بیشتر از  $20 \text{ ng}/\mu\text{g}$  و سرعت سدیماتاسیون آنها کمتر از ۳۰ میلی‌متر در ساعت اول بوده و بنابراین پرکاری تیروئید آنها به علت تیروئیدیت نبود. آزمون جذب ید رادیواکتیو به دلیل شیردهی انجام نشد. مادران پس از تشخیص پرکاری ابتدا با ۳۰-۲۰ میلی گرم متی‌مازول برای ماه اول (تقسیم شده در دو وعده) به مدت یک ماه و ۵ میلی گرم دو بار در روز برای ماه دوم درمان شدند و پس از آن ۵-۱۰ میلی گرم متی‌مازول روزانه برای نگهداری آزمونهای طبیعی تیروئید در مادر به مدت ۱۰ ماه دیگر تجویز شد. به مادران اجازه داده شد که به طور معمول شیردهی را ادامه دهند و از سن ۶ ماهگی غذای تکمیلی اضافه شد. مادران و شیرخواران در ماههای ۱، ۲، ۴، ۸ و ۱۲ پس از شروع درمان بررسی شدند و دوز متی‌مازول برای نگهداشتن درستکاری تیروئید تنظیم شد. همه کودکان شیرخوار در طول درمان مادران آنها با متی‌مازول دارای فعالیت طبیعی تیروئید بوده که این امر در مقالات قبلی نیز گزارش شده بود (۱۳، ۱۴).

کودکان گروه شاهد از مهدکودکها و نیز مادران مبتلا به گواتر و پرکاری تیروئید که در زمان شیردهی اختلال عملکرد تیروئید نداشتند و دارو مصرف نمی‌کردند، انتخاب شدند. مادران هر دو گروه شاهد و تجربی تا ۶ ماهگی به صورت انحصاری فرزندان خود را از شیر مادر تغذیه نمودند. والدین این کودکان از نظر آموزشی و سطح اجتماعی اقتصادی مانند والدین کودکان گروه متی‌مازول بودند. از اندکس دو فاکتور Hollingshed (۱۵) برای محاسبه این عوامل استفاده شد و امتیازات دو گروه متی‌مازول و شاهد به ترتیب  $30 \pm 7$  و  $29 \pm 6$  بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت.

در همه کودکان دو گروه تاریخچه شکایات و بیماریها اخذ و معاینه بالینی انجام شد. قد و وزن اندازه‌گیری گردید. نمونه‌های خون و ادرار برای انجام آزمونهای هورمونی و ید

ادرار گرفته شد. ضریب هوشی با آزمون وکسلر برای کودکان پیش‌دبستانی و دبستانی Wechsler Preschool and Primary School of Intelligence (WPPSI) و آزمون گودیناف (Goodenough) انجام گردید (۱۶، ۱۷). WPPSI آزمونی است که علاوه بر نمره کلی ضریب هوشی، دو زمینه کلامی (Verbal) و عملی (Functional) ضریب هوشی را در ۱۱ اجزا بررسی می‌کند. آزمونهای ضریب هوشی توسط یک دکترای روانشناس انجام شد که از انتصاب کودک به گروه متی‌مازول یا شاهد مطلع نبود.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهش تایید شد و رضایت‌نامه از والدین کودکان اخذ شد.

روشهای آزمایشگاهی: اندازه‌گیری غلظت T3، T4 با رادیویومونواسی و TSH با IRMA انجام گرفت. همه کیتها از نوع Spectria از Orion Diagnostica فنلاند بودند. نتایج‌بادهای ضد TPO و Tg به روش ایمونوآنزیمی با کیت Radim کشور ایتالیا انجام شد. ید ادرار توسط روش هم‌اندازه‌گیری شد (۱۶). تغییرات درون و بین Assay کمتر از ۸ و ۱۰ درصد بودند.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای آرایه یافته‌ها از میانگین ± انحراف معیار استفاده شد. میانگین متغیرها در دو گروه توسط آزمون t مقایسه گردید.

## یافته‌ها

سن، جنس، وزن و قد بین دو گروه متی‌مازول و شاهد تفاوتی را نشان نداد. اطلاعات در مورد سطح آموزش و طبقات اجتماعی اقتصادی، تعداد خواهر و برادران، فعالیت‌های بدنی و آموزشی دو گروه یکسان بود.

جدول ۱ نشان می‌دهد که یافته‌های سطح سرمی T3، T4 و TSH، ید ادرار، آنتی‌بادی ضد TPO و تیروگلوبولین در گروه متی‌مازول و شاهد تفاوت معنی‌داری را نداشته است.

ضریب هوشی کل در گروه متی‌مازول شاهد به ترتیب  $106 \pm 14$  و  $107 \pm 16$  بود (NS). در تست وکسلر میزان ضریب هوشی کلامی به ترتیب  $106 \pm 14$  و  $108 \pm 16$  و ضریب هوشی عملی به ترتیب  $104 \pm 18$ ،  $102 \pm 15$  بود که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

اجزای زیر زمینه‌های ضریب هوشی کلامی (information، sentence comprehension، similarities، mathematic، vocabulary، geometric، mazes، picture completion، animal house) و عملی (block design و design) در دو گروه متی‌مازول و شاهد یکسان بوده و اختلاف معنی‌داری در هیچ یک از اجزای یازده‌گانه بین

دو گروه دیده نشد. اختلاف معنی‌داری نیز در بین اطفالی را که مادران آنها ۲۰ میلی گرم متی‌مازول روزانه مصرف کرده بودند با آنها که دوز درمانی ۳۰ میلی‌گرم در روز داشتند، وجود نداشت.

**جدول ۱- یافته‌های مهم بالینی و بیوشیمیایی در ۴۲ کودک که در زمان شیرخوارگی مادران آنها متی‌مازول دریافت کرده بودند و ۴۰ کودک شاهد\***

گروه شاهد	گروه متی‌مازول	
۵۶±۱۱	۵۶±۱۰	سن تقویمی (ماه)
۱۰۴±۶	۱۰۶±۷	قد (سانتیمتر)
۱۶/۰±۲/۱	۱۶/۵±۲/۶	وزن (کیلوگرم)
۱۰/۱±۲/۴	۹/۵±۲/۹	T4 سرم (μg/dl)
۱۱۸±۳۹	۱۲۶±۳۶	T3 سرم (ng/dl)
۱/۴±۰/۵	۱/۵±۰/۵	TSH سرم (mU/l)
۲۹±۲	۳۰±۳	جذب T3 توسط رزین (%)
۲۲۰±۱۰۰	۲۰۶±۷۰	ید ادرار (μg/l)
۷۷±۲۸	۸۰±۲۵	آنتی‌بادی ضد Tg (IU/ml)
۷۲±۲۹	۷۱±۱۸	آنتی‌بادی ضد TPO (IU/ml)
۱۰۷±۱۶	۱۰۶±۱۴	ضریب هوشی (%)

\* تفاوتها در هیچ یک از موارد معنی‌دار نبود

هورمونهای تیروئید برای رشد مغز در دوران جنینی و نوزادی دارای اهمیت فوق‌العاده هستند. نقش عمده هورمونهای تیروئید در تولید و رشد سلولهای عصبی، مهاجرت آنها، تولید آکسون و دندریت، میلینه شدن، تولید سیناپس و تنظیم نوروترانسمیترهای (انتقال دهنده‌های عصبی) خاص به اثبات رسیده است (۱۹،۲۰). بنابراین کمبود هورمونهای تیروئید در طول زندگی داخل رحمی سبب اختلال در رشد و توسعه سلسله اعصاب شده و رشد ذهنی و دماغی را کاهش می‌دهد. همچنین تغییرات مختصر ولی بی‌اهمیتی در رشد عصبی-روانی در کودکانی دیده شده است که مادران آنها در زمان حاملگی کم کاری تیروئید داشته ولی درمان مناسب نشده‌اند (۲۱). در کودکانی که در دو ماه اول زندگی تشخیص کم کاری مادرزادی تیروئید داده شده و با لووتیروکسین درمان شده‌اند نیز ممکن است اختلال مختصر وجود داشته باشد (۲۲).

این شواهد دال بر آن است که محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید باید کاملاً و به طور مناسب هم در مادر و هم در جنین در دوران حاملگی و نیز در کودک در دو سال اول زندگی عمل کند تا رشد ذهنی فرد به طور کامل انجام گیرد. این نکته مهم است که حتی افزایش TSH گذرا در دوران نوزادی که بعداً کاملاً به خودی خود طبیعی می‌شود، ممکن است اثرات نامطلوبی بر رشد ذهنی، حداقل در مناطق کمبود ید، داشته باشد (۲۳،۲۴).

از بحث فوق مشخص شد که پیگیری طولانی مدت فرزندان مادرانی که در دوران شیردهی آنها متی‌مازول مصرف می‌کنند دارای اهمیت زیادی است. در مقاله‌ای که بیشترین تعداد اطفال دارای شرایط فوق را مورد مطالعه قرار گرفتند، در ۱۳۹ طفل در سال اول اثرات سوئی گزارش نشد (۱۳) و در ۱۴ طفل نیز تا سن ۴۸ تا ۷۴ ماهگی رشد جسمی و ذهنی دچار اختلال نشده بود. با این حال در آن بررسی تعداد نمونه برای پیگیری طولانی مدت کم بود و بیشتر مادران دوزهای ۵ تا ۱۰ میلی گرم متی‌مازول را دریافت کرده بودند. در بررسی حاضر همه ۴۲ مادر روزانه ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم متی‌مازول برای ماه اول و ۱۰-۵ میلی گرم برای بقیه ماهها دریافت کرده (۱۴) و فعالیت تیروئید فرزندان پس از یک سال و نیز در سنین قبل از دبستان و دبستان طبیعی بوده و رشد جسمی و ذهنی کاملاً طبیعی داشتند. محدوده ضریب هوشی این کودکان در محدوده طبیعی ۹۱ تا ۱۳۰ بود که در بررسی ضریب هوشی ۷۳ کودک سالم هم سن آنها در تهران قبلاً به دست آورده بودیم (۲۵).

## بحث

یافته‌های بررسی کنونی نشان می‌دهد که رشد جسمی و ذهنی و فعالیت غده تیروئید در کودکانی که مادران آنها در زمان شیردهی آنها با داروهای متی‌مازول درمان شده‌اند در حدود طبیعی است و با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد.

ترس از شیردهی مادرانی که داروهای ضد تیروئید مصرف می‌کنند با گزارشهای سالهای اخیر از بین رفته و داروهای ضد تیروئید به عنوان درمان انتخابی در مادرانی که مبتلا به پرکاری تیروئید هستند و فرزندان خود را شیر می‌دهند، توصیه شده است (۱۲،۱۳). پس از حدود ۲۵ سال ممانعت از شیردهی این مادران، ابتدا پروپیل تیواوراسیل که کمتر از ۰/۱ درصد آن در شیر وارد می‌شود، برای درمان پرکاری تیروئید در مادران شیرده به کار رفت (۲، ۶). سپس دو گروه بزرگ از کودکانی که مادران آنان با ۵ تا ۲۰ میلی گرم متی‌مازول روزانه درمان می‌شدند، گزارش شدند و هیچ گونه اثرات منفی بر فعالیت تیروئید کودک تا یک سال پس از درمان مادران آنها مشاهده نشد (۱۱،۱۳).

نتایج بررسی کنونی نشان می‌دهد که مصرف متی‌مازول با دوزهای معمولی برای درمان پرکاری تیروئید مادران پس از زایمان هیچ گونه اثر سوء بر رشد جسمی و ذهنی و نیز فعالیت تیروئید فرزندان آنها تا سنین پیش دبستانی و دبستانی ندارد و بنابراین می‌توان متی‌مازول را با اطمینان در درمان زنان شیرده مصرف کرد.

## REFERENCES

1. Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;82:3099-106.
2. Low LCK, Lang J, Alexander WD. Excretion of carbimazole and propylthiouracil in breast milk. *Lancet* 1979; 4:1011.
3. Johansen K, Andersen AN, Kampman JP, Hansen JM, Mortensen HB. Excretion of methimazole in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:339-41.
4. Cooper DS, Bode HH, Nath B, Saxe V, Maloof F, Ridgway Ec. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:473-9.
5. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders, 1992; p:444.
6. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. *Lancet* 1980;1:736-7.
7. McDougall IR, Bayer MF. Should a woman taking propylthiouracil breast- feed? *Clin Nucl Med* 1986;11:249-50.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs: To breast – feed or not to breast – feed. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:234-5.
9. Mamotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Recovery from fetal hypothyroidism: Evidence for the safety of breast – feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 1989;31:591-5.
10. Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol* 1984;21:81-7.
11. Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. *J Pediatr* 1996;128:855-7.
12. Momotani N, Yamashita R, Makino F. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000;53:177-81.
13. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3233-38.
14. Azizi F. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking therapeutic doses of methimazole. *Endocrine Journal* 47: 2000, Proceeding of 12th International Thyroid Congress, Oct. 22-27,2000,O-310.
15. Hollingshead Abstract., editor. Two factor index of social position. New Haven: Conn, Yale University, 1965.
16. Wechsler D, editor. Manual for the Wechsler preschool and primary school of intelligence (WPPSI) New York: Psychological Corporation, 1967.
17. Goodenough F, editor. Measurement of intelligence by drawings. New York: Harcourt, Brace & World, 1926.
18. Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Mikrochemica Acta* 1937;1:9-25.
19. Legrand J. Effects of thyroid hormones on central nervous system development. In: Yant J, editor. *Neurobehavioral teratology*. Amsterdam: Elsevier, 1984; p:331-3.
20. Rozanov CB, Dratman MB, Dratman MB. Immunohistochemical mapping of brain triiodothyronine reveals prominent localization in central noradrenergic systems. *Neuroscience* 1996;74:897-915.
21. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
22. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: Long – term outcome. *Thyroid* 1999;9:741-8.

23. Calaciura F, Mendoral F, Distefano M. Childhood IO measurement in infants with transient hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995;43:473-7.
24. Azizi F, Afkhami M, Sarshar A, Nafarabadi M. Effect of transient neonatal hyperthyrotropinemia on intellectual quotient and psychomotor performance. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71:70-3.
25. Azizi F, Kalani H, Kimiagar M, et al. Physical, neuromotor and impairment in non-cretinous school children with iodine deficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;65:199-205.