

## بررسی رابطه کمکاری تیروپیید مادر در دوران بارداری با رشد ذهنی کودکان

دکتر حسین قربانی بهروز<sup>\*</sup>، دکتر مریم توحیدی<sup>۱</sup>، دکتر یدالله محرابی<sup>۲</sup>، دکتر مهدی تهرانی دوست<sup>۳</sup>،  
غزاله زرگری نژاد<sup>۴</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>۱</sup>

<sup>\*</sup>پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۱</sup>گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۲</sup>گروه روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup>پژوهشکده علوم شناختی

### چکیده

سابقه و هدف: کودکان متولدشده از مادران با سابقه کمکاری درمان نشده تیروپیید در دوران بارداری، در سنین دبستان دارای ضریب هوشی پایین تری نسبت به کودکان هم سن خود هستند. از سوی دیگر، تأثیر کمکاری تحت بالینی تیروپیید بر هوش و یادگیری کودک ناشناخته است. در این مطالعه، رشد ذهنی کودکانی که مادران آنها در دوران بارداری دچار کمکاری تیروپیید به ویژه از نوع تحت بالینی بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: این تحقیق به روش هم‌گروهی تاریخی انجام شد. از ۴۴۱ نفر زن مبتلا به کمکاری تیروپیید، ۹۰ نفر زن باردار با جمیعاً ۱۰۶ حاملگی مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۴ نفر از کودکان آنها وارد مطالعه شده و بر اساس میزان هورمون محرک تیروپیید (TSH) زمان بارداری مادر به دو گروه مورد (۲۵ نفر) و شاهد (۱۹ نفر) تقسیم گردیدند. در تمامی این کودکان، سطح TSH و T4 آزاد سرم به روش رادیوایمونواسی و ید ادراری به روش هضم اسیدی اندازه‌گیری شد. همچنین همگی آنان از نظر هوش‌بهر و آزمون شناختی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: خصوصیات پایه کودکان مورد و شاهد به جز TSH (معیار طبقه‌بندی) و T4 مادر شبیه به هم بودند. محدوده سنی کودکان، ۴ تا ۱۴/۵ سال بود. میزان TSH و T4 سرم و ید ادراری کودکان مورد و شاهد شبیه به هم بودند. تفاوت هوش‌بهر و عملکرد شناختی بین کودکان مورد و شاهد از نظر آماری معنی دار نبود. از ضریب همیستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین متغیرها و ضریب هوشی استفاده شد که به جز سطح تحصیلات مادر و وزن موقع تولد، بقیه از نظر آماری معنی دار نبودند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، هوش‌بهر و عملکرد شناختی کودکان متولدشده از مادران دچار کمکاری تحت بالینی تیروپیید، مشابه گروه شاهد بود.

وازگان کلیدی: کمکاری تیروپیید، بارداری، رشد ذهنی، عملکرد شناختی.

هورمون‌های تیروپیید در تکامل، بلوغ و عملکرد طبیعی مغز نقش اساسی دارند (۵-۸). از آنجا که هورمون‌های تیروپیید تا ۲۰-۲۰ هفتگی در جنین تولید نمی‌شوند، اختلال عملکرد تیروپیید در دوران بارداری به خصوص در سه ماهه اول حاملگی، با کاهش سطح T4 آزاد، نقش بحرانی در تکامل عصبی جنین ایفا می‌کند. به طور مشابه، مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که اختلال عملکرد تیروپیید مادر در اوایل حاملگی برخلاف مراحل بعدی آن با اختلال تکامل عصبی جنین همراه است (۹). حدود ۱۰۰ سال است که ارتباط بین کمکاری تیروپیید ناشی از کمبود ید در دوران حاملگی و عقب‌ماندگی ذهنی در فرزندان، شناخته شده است (۱۰). در

### مقدمه

اختلالات تیروپیید در میان زنان در سنین باروری شایع است (۱). کمکاری خفیف یا تحت بالینی تیروپیید به عنوان عامل خطر اختلال تکامل عصی در فرزندان گزارش می‌شود (۲ و ۳). اهمیت هورمون‌های تیروپیید برای تکامل طبیعی جنین به خوبی ثابت شده است (۴). در آزمایش‌های حیوانی و مطالعات بالینی به طور واضح مشاهده شده است که

\*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حسین قربانی بهروز؛ تهران، بزرگراه چمران، خیابان یمن، خیابان بروانه، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ پست الکترونیک: hoseinghorbanibeerooz@yahoo.com تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۵/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۹/۱۶

در این مطالعه، پرسشنامه تکمیل گردید و شرح حال بیماری‌های سیستمیک، وضعیت رشد و نمو و بیماری تیروپید فرزندانشان گرفته شد. از کودکان، نمونه‌های خون برای اندازه‌گیری TSH و T4 آزاد سرم، و نمونه همزمان ادرار برای تعیین میزان ید ادرار گرفته شد. نمونه‌های سرمی پس از سانتریفوو، جدا شده و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس به منظور ارزیابی هوش بهر و آزمون شناختی توسط روانشناس آموزش دیده، کودکان به پژوهشکده علوم شناختی دانشگاه علوم پزشکی تهران معرفی شدند. آزمایشگر، از وضعیت عملکرد تیروپید مادران در طی بارداری بی‌اطلاع بود.

اطلاعات مربوط به اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌تیروپید پراکسیداز مادران، از پرونده بیماران استخراج شد. هوش بهر و عملکرد شناختی توسط آزمون‌های زیر، بررسی شدند:

- آزمون وکسلر (Wechsler intelligence scale for children)

- تست توانایی نگهداری اطلاعات فضایی و حافظه کاری (Spatial working memory test)

- حافظه بازناسانی الگو (Pattern recognition memory)

- تست حفره‌های کمبریج (Stocking of Cambridge test)

- آزمون عملکرد پیوسته (Continuous performance test)

- آزمون ویسکانسین (Wisconsin card sorting test)

- آزمون ادراک دیداری بدون حرکت (Motor free visual

- perception test)

سطح T4 آزاد سرم به روش رادیوایمیونوآسی و TSH سرم، به روش سنجش ایمیونورادیومتریک با استفاده از کیت تجاری مربوطه (Izotope, Budapest, Hungray) و با کمک دستگاه گاماکانتر (Wallac Wizard, Turku, Finland) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات (Coefficient of Variation) درون و برونو آزمونی برای T4 آزاد سرم به ترتیب برابر ۲/۷ و ۳٪ و برای TSH سرم به ترتیب برابر ۳/۸ و ۴/۹٪ به دست آمد. میزان ید ادرار به روش رنگ‌سنگی سینتیکی بر اساس واکنش سندل-کالتف و هضم اسیدی اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برونو آزمونی در اندازه‌گیری ید ادرار به ترتیب ۷ و ۸/۴٪ بود.

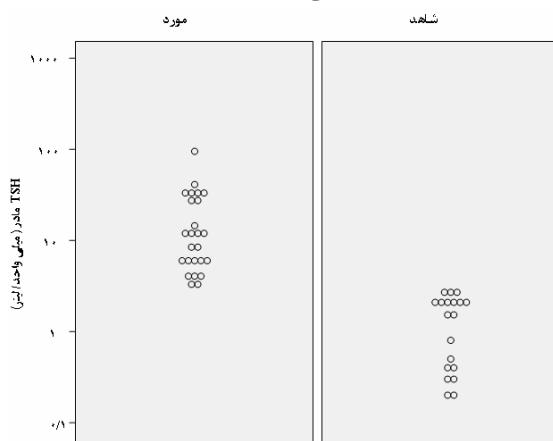
از نظر آماری، ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرهای وابسته، مورد بررسی قرار گرفت. در مقایسه بین دو گروه برای متغیرهای نرمال، از آزمون t و برای متغیرهای با توزیع غیر نرمال از

سال ۱۹۶۹ Man و Jones اظهار نمودند که کمکاری خفیف تیروپید به تنها یی، با ضریب هوشی پایین اولاد همراه است (۸). نتایج مطالعات بر تأثیر عوارض بالقوه کمکاری تیروپید در موقع بارداری بر رشد جنین قبل از شروع فعالیت تیروپید وی تأکید نموده‌اند (۱۱). امروز نیاز به مطالعه در مورد اثرات درجات مختلف کمکاری تیروپید بر رشد سلول‌های عصبی جنین وجود دارد، تا راهنمایی برای درمان مادران باردار دچار کمکاری تیروپید بوده و از آن طریق از ایجاد معلولیت ذهنی قابل پیشگیری، جلوگیری شود. از آنجا که اطلاعات اندکی در مورد اثر کمکاری تحت بالینی تیروپید مادر در دوران بارداری بر رشد عصبی، سایکوموتور و ذهنی فرزندش در سال‌های آتی وجود دارد، این مطالعه طراحی گردید.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه، به روش هم‌گروهی تاریخی انجام شد. شرکت‌کنندگان در مطالعه، کودکان مادران مبتلا به کمکاری تیروپید مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی غدد بودند. کل بیماران مبتلا به کمکاری تیروپید که در سنین باروری قرار داشتند، ۴۴۱ نفر بین سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۲ بود. از این تعداد، ۹۰ نفر باردار شده بودند که با ۱۰۶ حاملگی مورد بررسی قرار گرفتند. هر چند با احتساب حداقل ۷ نمره تفاوت در عدد هوش‌بهر (IQ) که از نظر بالینی معنی‌دار است و با انحراف معیار برابر ۱۰، حجم نمونه در گروه مورد و شاهد هر کدام ۳۷ نفر محاسبه گردیده بود، لیکن پس از حذف کودکان زیر ۴ سال (۱۷ نفر) و بالای ۱۵ سال (۱ نفر)، موارد سقط (۱ نفر)، عدم دسترسی، و یا عدم تمایل به شرکت در مطالعه، در نهایت ۴۴ کودک وارد مطالعه شد. از این تعداد، ۱۹ کودک بر اساس هورمون محرك تیروپید (TSH) مادر که مساوی یا کمتر از ۳ میلی واحد در لیتر بود، گروه شاهد و ۲۵ کودک که TSH مادرشان بالای ۳ میلی واحد در لیتر بود، گروه مورد را تشکیل دادند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: کودکان سن ۴ تا ۱۵ ساله، سابقه کمکاری تیروپید مادر در دوران بارداری، عدم ابتلای کودک به بیماری شناخته‌شده نورولوژیک و رضایت والدین برای شرکت در مطالعه. معیار خروج از مطالعه عبارت بود از: عدم رضایت والدین در هر یک از مراحل پژوهش. برای انجام مطالعه، ابتدا با والدین کودکان گفتگو شده و در مورد اهمیت نتایج پژوهش در مورد فرزندانشان توجیه شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از والدین مبتنی بر موافقت با شرکت فرزندانشان

کودک برای حل مسئله چهار حرکتی با پدیده آزمون‌های متعدد (Multiplicity)، معنی‌دار است (جدول ۴).



نمودار ۱) هورمون محرك تيروبييد مادران کودکان گروه مورد و شاهد، در زمان بارداري

جدول ۱) خصوصيات پايه کودکان گروه مورد و شاهد

P	گروه شاهد	گروه مورد	متغير
.۰/۴	۱۰/۹	۱۰/۱۵	جنس (مذکر/زن)
.۰/۴	۷/۵±۲/۱	۸/۱±۳/۳ <sup>۰</sup>	سن (سال)
.۰/۱	۱۲/۹±۳	۱۳/۷±۳/۱	سطح تحصيلات پدر (سال)
.۰/۴	۱۳/۲±۲/۴	۱۲/۶±۳	سطح تحصيلات مادر (سال)
.۰/۳	۲۷/۶±۴/۳	۲۸/۸±۵	سن مادر موقع کاري تيروبييد (سال)
.۰/۸	۳۳۴۱±۴۳۳	۳۳۰۶±۷۴۰	وزن موقع تولد (گرم)
.۰/۹	۱۸/۸±۶/۱	۱۸/۱۷±۹/۱۶	مدت شيردهي (ماه)
.۰/۷	۱۰/۱۴	۷/۱۱	آنتي تيروبييد پراکسidiar مثبت مادر (تعداد كل/تعداد مثبت)
.۰/۱	۱۰/۹±۲۳	۱۲/۴±۳۹	دوز داروی لوتيروكسين (ميکروگرم/روز)
.۰/۷	۴/۵±۳/۵	۴/۲±۳/۱	سابقه کم کاري تيروبييد مادر (سال)
<.۰۰۰۱	۱/۴±۰/۹۶	۱۷/۸±۱۹/۸	TSH مادر (ميلى واحد/ليتر) در زمان بارداري
.۰/۰۰۱	۱۱/۷±۲/۶	۷/۷±۳/۹	T4 مادر (ميکروگرم/دسليتر) در زمان بارداري
.۰/۷	۱۱/۸	۱۶/۹	نوع زايمان (سازارين/واژينال)

\*Mean±SD

مادران ۶ کودک گروه مورد، دارای TSH سرمي بالا و سرمي پايانی بودند (کم کاري باليني تيروبييد). اين تعداد، بار دوم از آناليز خارج شده، و کودکان مادران مبتلا به کم کاري تحت باليني تيروبييد با گروه شاهده مقايسه شدند. تفاوت معنی داری بين گروهها مشاهده نشد. مقدار P مربوط به خطاهای ميانی (۴ بسته‌ای) يعني دفعاتي که آزمون‌ني يك بسته را که قبلاً در آن ژتون پيدا کرده است (به جاي جستجوی بسته‌های ديگر)، انتخاب می‌کند، با پدیده آزمون‌های متعدد قابل توجيه است (جدول ۵).

آزمون من- ويتنى استفاده گردید. از ضريب همبستگي پيرسون برای بررسی ارتباط بين متغيرهای موردنظر و هوش بهر استفاده شد. برای انجام آزمون‌های آماری از نسخه ۱۶ نرمافزار SPSS استفاده شد. مقادير P كمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گشت. محاسبات در مورد کل افراد مورد و همچنین در مورد کودکان مادرانی که در طی بارداری داراي کم کاري تحت باليني تيروبييد بودند، بطور مجزا انجام شد. اين مطالعه در كميته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درونريز و متابوليسم دانشگاه علوم پزشكى و خدمات بهداشتى- درمانى شهيد بهشتى، مورد بررسى و تأييد قرار گرفت.

## يافته‌ها

خصوصيات پايه ۲۵ کودک گروه مورد و ۱۹ کودک گروه شاهد، در جدول ۱ آورده شده است. حداقل سن، ۴ سال و حداكتر، ۱۴/۵ سال بود. در گروه مورد، ۹ نفر در گروه سنی ۶-۴ سال و ۱۶ نفر در گروه سنی ۱۵-۶ سال قرار داشتند. در گروه شاهد، ۵ نفر در گروه سنی ۴-۶ سال و ۱۴ نفر در گروه سنی ۱۵-۶ ساله قرار داشتند. خصوصيات پايه کودکان هر دو گروه به جز TSH مادر (معيار طبقه‌بندی) و T4 مادر، تفاوت معنی داری از نظر آماري نشان نداد (جدول ۱). هيچ يك از مادران دو گروه، مصرف سيگار يا الکل در زمان بارداري نداشتند. مقادير TSH در مادران گروه مورد و شاهد در نومودار ۱ نشان داده شده‌اند. هيچ‌گونه تداخلی در ميزان TSH دو گروه مشاهده نمی‌شود. ۱۹ نفر (۷۶٪) از مادران گروه مورد دچار کم کاري تيروبييد در طي بارداري بودند.

تفاوت غلطت TSH و T4 سرم و ميزان يد ادارا بين کودکان مورد و شاهد از نظر آماري معنی دار نبود (جدول ۲). آزمون وکسلر پيش دبستانی برای گروه سنی کمتر از ۶ سال اجرا شد. مقايسه هوش بهر بين کودکان مورد و شاهد شامل هوش بهر کلي، عملی و کلامی از نظر آماري معنی دار نبود (جدول ۳). يك نفر از گروه سنی بالاتر فقط آزمون وکسلر را انجام داد و يك نفر هم همه مراحل به جز آزمون عملکرد پيوسته و تست حفره‌های كمپريج را انجام داد. در مقايسه هوش بهر و عملکرد شناختي در حالت کلي بين دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی دار وجود ندارد. مقدار P مربوط به پاسخ به غير هدف (Commission error) يعني تعداد دفعاتي که شخص به محرك غير هدف پاسخ داده است و تعداد حرکات

این مطالعه، اولین مطالعه‌ای است که در آن، اکثریت کودکان گروه مورد، از مادرانی متولد شده‌اند که دچار کم کاری تحت بالینی تیروپید در طی حاملگی بوده‌اند. در مطالعه حاضر، سطح طبقه‌بندی TSH در حد ۳ میلی واحد در لیتر بوده است در حالی که در مطالعه دیگران، این سطح بالاتر بوده است (۲). Liu و همکاران، ضریب هوشی ۸ کودک متولدشده از مادران دچار کم کاری تیروپید که کم کاری آنها در هفته‌های پنجم تا دهم حاملگی، تشخیص داده شده و با درمان لووتیروکسین، آزمون‌های عملکرد تیروپید آنها بین هفتاهای ۱۳-۲۸ طبیعی شده بود، را بررسی نمودند. ۷ نفر از کودکان جمعاً ۹ کودک برادر یا خواهر داشتند که در معرض کم کاری تیروپید در طی حاملگی نبودند. تمام کودکان مادران مبتلا به کم کاری تیروپید، ضریب هوشی طبیعی داشتند. تفاوت معنی‌داری در متوسط IQ کودکان متولدشده از مادران مبتلا به کم کاری تیروپید با برادر یا خواهر خود وجود نداشت. حتی ضریب هوشی کودکی که مادر او کمترین سطح تیروپید را داشت، شبیه برادر یا خواهرش بود (۱۲). در مطالعه دیگری، تکامل عصبی در ۲۲۰ کودک سالم که از یک حاملگی و زایمان بدون عارضه متولد شده بودند در ده ماهگی بر اساس سطح T4 آزاد مادر در هفته ۱۲ و ۳۲ حاملگی ارزیابی شد. کودکان مادران دارای T4 آزاد زیرصدک پنجم و دهم در هفته دوازدهم حاملگی بطور معنی‌دار نمره شاخص تکامل سایکوموتور Bayley کمتری در مقایسه با بقیه گروه داشتند. در هفته ۳۲ حاملگی اختلاف معنی‌داری در نمره دیده شد. به طرز مشابه، بچه‌های مادران با T4 آزاد زیرصدک پنجم و دهم نمره شاخص تکامل ممتاز داشتند؛ ولی این اختلاف، معنی‌دار نبود. یک ارتباط مثبت بین غلظت T4 آزاد مادر در هفته دوازدهم حاملگی و نمره شاخص تکامل سایکوموتور کودک در گروهی که مادران آنها T4 آزاد زیرصدک دهم داشتند، دیده شد. پس از اصلاح متغیرهای مداخله‌گر، T4 آزاد زیرصدک دهم در هفته دوازدهم حاملگی یک عامل خطر برای اختلال تکامل سایکوموتور بود (۹).

جدول ۲) یافته‌های پاراکلینیکی کودکان مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	P
TSH (میلی واحد/ لیتر)	$3/3 \pm 1/6$	$3/3 \pm 1/8^*$	.۹
آزاد (پیکومول/ لیتر)	$13/9 \pm 2/2$	$13/7 \pm 3$	.۵
ید ادرار (میکروگرم/ دسی‌لیتر)	$14/0 \pm 6/9$	$18/6 \pm 9/2$	.۰۶

\*Mean±SD

جدول ۳) مقایسه هوش‌بهر کلی، عملی و کلامی کودکان ۴-۶ ساله توسط آزمون هوش و کسلر بیش دیستانی

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	P
هوش‌بهر کلی	$119 \pm 13^*$	$121 \pm 11$	.۹
هوش‌بهر عملی	$116 \pm 11$	$120 \pm 7$	.۶
هوش‌بهر کلامی	$117 \pm 15$	$121 \pm 16$	.۷

\*Mean±SD

از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین متغیر و ضریب هوشی استفاده شد که به جز سطح تحصیلات مادر و وزن موقع تولد، بقیه موارد از نظر آماری در مورد هوش‌بهر کلی معنی‌دار نبودند (جدول ۶). در مورد هوش‌بهر عملی نیز به جز وزن موقع تولد و سطح تحصیلات مادر، بقیه از نظر آماری معنی‌دار نبودند. همچنین در مورد ضریب همبستگی پیرسون بین متغیر و هوش‌بهر کلامی به جز در مورد سطح تحصیلات مادر، در بقیه موارد ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

## بحث

این مطالعه نشان داد که هوش‌بهر و عملکرد شناختی در کودکانی که مادران آنها در زمان حاملگی دچار کم کاری تحت بالینی تیروپید بوده‌اند، مشابه گروه کنترل می‌باشد. در مطالعه Haddow و همکاران، کودکان مادران درمان شده در طی حاملگی، علیرغم TSH بالا، در بیشتر آزمون‌ها شبیه گروه کنترل بودند (۲). در مطالعه ما، تمام مادران در طی بارداری تحت درمان با لووتیروکسین بودند. در مطالعه پاپ و همکاران تکامل مغزی و حرکتی بچه‌های مادران با تیروکسین پایین در هفته دوازدهم حاملگی (T4 آزاد زیرصدک دهم) که در آنها آزاد در طی حاملگی افزایش یافته بود با گروه کنترل T4 تفاوت نداشت (۳). به نظر می‌رسد درمان مادر باردار در طی حاملگی، برای کودک مفید باشد؛ هر چند که نتیجه این درمان، به نormal شدن سطح سرمی TSH مادر نینجامد (۲).

جدول ۴) مقایسه هوش بهر و عملکرد شناختی کودکان مورد و شاهد (۴-۱۵ ساله) در آزمون های مربوطه

P	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
<b>آزمون وکسلر کودکان (WISC-R)</b>			
۰/۲	۱۲۰±۹/۴	۱۱۶±۱۲/۲ <sup>۰</sup>	هوش بهر کلی
۰/۱	۱۱۹±۹/۵	۱۱۳±۱۱/۸	هوش بهر عملی
۰/۶	۱۱۷±۱۰/۶	۱۱۵±۱۲/۷	هوش بهر کلامی
<b>آزمون عملکرد پیوسته (CPT)</b>			
۰/۲	۶/۰۷±۳/۵	۴/۲±۴/۲	عدم پاسخ به محرك هدف (Omission errors)
۰/۰۴	۱۰/۵(۸-۳۸)	۸(۳-۱) <sup>**</sup>	پاسخ به محرك غیرهدف (Commission errors)
۰/۶	۰/۸۱±۰/۱۵	۰/۷۹±۰/۰۷	(MRT) زمان واکنش
<b>آزمون ویسکانسین (WCST-64)</b>			
۰/۱۹	۲۹/۹۲±۱۲	۲۳/۴۶±۱۴	پاسخ های ممهومی
۰/۴۶	۲/۲۱±۱/۲۵	۱/۸۶±۱/۲۴	طبقات کامل شده
۰/۰۶	۱۷/۵۷±۹/۴	۲۷/۷±۱۶/۵	پاسخ های در جازده
۰/۲	۳۷/۸۵±۹/۰۵	۳۲/۱۳±۱۱/۳	پاسخ های صحیح
۰/۴	۳۲/۵±۵/۱	۳۱/۲±۶/۷	<b>آزمون ادراک دیداری بدون حرکت (MVPT3)</b>
<b>تست ارزیابی برنامه ریزی فضایی (SOC)</b>			
۰/۹	۲۵۶۴±۲۲۰۸	۲۶۹۴±۲۸۱۱	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۲ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۷	۶۶۶۷±۵۲۹۳	۷۳۱۱±۴۴۴۹	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۳ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۵	۱۰۰۶۰±۱۱۳۵۳	۷۵۴۷±۴۷۸۳	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۴ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۴	۶۰۳۹±۵۷۷۹	۹۰۵۴±۱۱۰۱	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۵ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۵	۲۴۲۱ <sup>**</sup>	۲۴۲۱ <sup>**</sup>	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۲ حرکتی)
۰/۱	۳/۷۸±۰/۹۵	۳/۳۲±۰/۴۶	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۳ حرکتی)
۰/۰۵	۵/۷۳±۱/۰۳	۶/۶۲±۱/۲۷	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۴ حرکتی)
۰/۹۷	۷/۵۳±۱/۴۵	۷/۵۵±۱/۸	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۵ حرکتی)
۰/۷	۵۷/۷۵(۰-۱۶۳۶)	۲/۲۵(۰-۱۰۴۹) <sup>**</sup>	زمان شروع تا حل کامل (۲ حرکتی)
۰/۸	۱۴۷۲(۰-۶۵۱۹)	۵۷۲(۰-۵۹۲۸) <sup>**</sup>	زمان شروع تا حل کامل (۳ حرکتی)
۰/۳	۶۳۹۴±۶۸۶۲	۹۱۴۰±۵۴۲۴	زمان شروع تا حل کامل (۴ حرکتی)
۰/۸	۲۵۸۴±۲۶۰۰	۲۷۹۸±۲۳۴۵	زمان شروع تا حل کامل (۵ حرکتی)
۰/۹	۶/۵±۲/۲	۶/۶±۱/۷۴	تعداد مسائل حل شده در حداقل حرکت
<b>حافظه بازشناسی الگو (PRM)</b>			
۰/۲	۲۸۸۷±۵۵۸	۳۲۴۰±۸۷۳	میانگین تأخیر موارد صحیح
۰/۸	۲۰/۵±۱/۶	۲۰/۶±۲/۲	تعداد صحیح
۰/۸	۸۵±۶/۸	۸۶±۹/۳	درصد صحیح
<b>تست توانایی نگهداری اطلاعات فضایی و حافظه کاری (SWM)</b>			
۰/۴	۵۲/۸±۲۰/۲	۴۶/۷±۱۹/۳	خطاهای میانی
۰/۰۹	۲/۶±۲/۵	۱/۲±۱/۹۷	خطاهای میانی (۴ بسته ای)
۰/۸	۱۶/۰۷±۶/۸۶	۱۵/۲±۱۲/۲	خطاهای میانی (۶ بسته ای)
۰/۳	۳۴/۱۴±۱۳/۲	۳۰/۲۶±۸/۷۷	خطاهای میانی (۸ بسته ای)
۰/۴	۱/۸۵±۱/۹۹	۲/۸۶±۴/۲۹	خطاهای دوبل
۰/۳	.	.	خطاهای دوبل (۴ بسته ای)
۰/۷	۰(۰-۲) <sup>**</sup>	.	خطاهای دوبل (۶ بسته ای)
۰/۹	۵(۰-۳)	۱(۰-۳) <sup>**</sup>	خطاهای دوبل (۸ بسته ای)
۰/۳	۳۹/۱۴±۵/۲۸	۳۷/۲۶±۵/۱۳	استراتژی
۰/۴	۵۴/۲۸±۲۰/۲۴	۴۸/۱۳±۲۰/۵	تعداد کل خطاهای
۰/۶	۳/۲۸±۳/۴۷	۴/۳±۵/۸۵	خطاهای درونی
۰/۹	۰(۰-۰/۲۵)	۰(۰-۱) <sup>**</sup>	خطاهای درونی (۴ بسته ای)
۰/۴	۰(۰-۰/۲۳)	۰(۰-۰) <sup>**</sup>	خطاهای درونی (۶ بسته ای)
۰/۸	۲±۲/۴۴	۱/۸±۱/۹۷	خطاهای درونی (۸ بسته ای)

Mean±SD\*

\*میانه (دامتنه بین چارک)

جدول ۵) مقایسه هوش بپر و عملکرد شناختی کودکان مادران دچار کمکاری تحت بالینی تیروپید و گروه شاهد (۴ الی ۱۵ ساله) در آزمون‌های مربوطه

P	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
آزمون وکسلر کودکان (WISC-R)			
.۰/۲	۱۲۰±۹/۴	۱۱۶±۱۲/۵*	هوش بپر کلی
.۰/۰۸	۱۱۹±۹/۵	۱۱۳±۱۱/۹	هوش بپر عملی
.۰/۸	۱۱۷±۱۰/۵۶	۱۱۶/۳±۱۳/۲	هوش بپر کلامی
آزمون عملکرد پیوسته (CPT)			
.۰/۴	۶/۰۷±۳/۴۹	۴/۶±۴/۸	عدم پاسخ به محرك هدف (Omission errors)
.۰/۱	۱۰/۰۵(۸-۳۸)	۸(۵/۲۵-۱۰)**	پاسخ به محرك غیرهدف (Commission errors)
.۰/۷	۰/۸۱۱±۰/۱۵	۰/۷۹±۰/۰۸	زمان واکنش (MRT) (ثانیه)
آزمون ویسکانسین (WCST-64)			
.۰/۱	۲۹/۹۲±۱۱/۹۲	۲۲/۰۹±۱۲/۹۸	پاسخ‌های مفهومی
.۰/۳	۲/۲۱±۱/۲۵	۱/۷۲±۱/۱	طبقات کامل شده
.۰/۰۶	۱۷/۰۷±۹/۴	۲۹/۷۲±۱۷/۶	پاسخ‌های در جازده
.۰/۰۹	۳۷/۸۵±۹/۰۵	۳۱±۱۰/۳۵	پاسخ‌های صحیح
.۰/۷	۳۲/۰۵±۰/۰۹	۳۱/۷۲±۷	آزمون ادراک دیداری بدون حرکت (MVPT3)
تست ارزیابی برنامه‌ریزی فضایی (SOC)			
.۰/۸	۲۵۶۴±۲۲۰۷	۲۸۰۷±۳۱۱۹	متوجه زمان فکر قبل از شروع (۲ حرکتی) (هزارم ثانیه)
.۰/۷	۶۶۶۸±۱۱۳۵۳	۷۴۵۰±۴۹۲۴	متوجه زمان فکر قبل از شروع (۳ حرکتی) (هزارم ثانیه)
.۰/۶	۱۰۰۶۰±۱۱۳۵۲۹	۷۷۹۸±۴۹۹۶	متوجه زمان فکر قبل از شروع (۴ حرکتی) (هزارم ثانیه)
.۰/۳	۶۰۳۹±۵۷۷۹	۱۰۳۷۲±۱۲۹۰۰	متوجه زمان فکر قبل از شروع (۵ حرکتی) (هزارم ثانیه)
.۰/۸	۲(۲-۲)	۲(۲-۲)**	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۲ حرکتی)
.۰/۲	۳/۷۸±۰/۹۵	۳/۳۵±۰/۵۲	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۳ حرکتی)
.۰/۰۸	۵/۷۲±۱/۰۳	۶/۵۵±۱/۱۸	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۴ حرکتی)
.۰/۵	۷/۵۳±۱/۴۵	۷/۱۵±۱/۲۳	تعداد حرکات کودک برای حل مسئله (۵ حرکتی)
.۰/۹	۵۷/۷(۰-۱۶۳۶)	۲۴/۵(۰-۲۴۲۳)**	زمان شروع تا حل کامل (۲ حرکتی)
.۰/۹	۱۴۷۲(۰-۶۵۱۹)	۴۲۴(۰-۷۴۴۹)**	زمان شروع تا حل کامل (۳ حرکتی)
.۰/۱	۶۳۹۴±۶۸۶۲	۱۰۷۵۵±۵۳۸۷	زمان شروع تا حل کامل (۴ حرکتی)
.۰/۸	۲۵۸۴±۲۶۰۰	۲۸۶۴±۲۵۹۲	زمان شروع تا حل کامل (۵ حرکتی)
.۰/۶	۶/۵±۲/۲۱	۶/۹±۱/۵۲	تعداد مسائل حل شده در حدائق حرکت
حافظه بازشناسی الگو (PRM)			
.۰/۱	۲۸۸۷±۵۵۸	۳۳۰۸±۸۲۹	میانگین تأخیر موارد صحیح (هزارم ثانیه)
.۰/۶	۲۰/۰۵±۱/۶۵	۲۰/۹±۲/۱۶	تعداد صحیح
.۰/۶	۸۵/۴±۶/۱۸	۸۷±۹	درصد صحیح
تست توانایی نگهداری اطلاعات فضایی و حافظه کاری (SWM)			
.۰/۸	۵۲/۸±۲۰/۲	۵۰/۴۵±۱۸/۷	خطاهای میانی
.۰/۰۳	۲/۶±۲/۵	۰/۹±۱/۳	خطاهای میانی (۴ بسته‌ای)
.۰/۸	۱۶/۰۷±۶/۸۶	۱۷±۱۳/۳	خطاهای میانی (۶ بسته‌ای)
.۰/۷	۳۴/۱۴±۱۳/۱۹	۳۲/۵±۸/۰۶	خطاهای میانی (۸ بسته‌ای)
.۰/۲	۱/۸۵±۱/۹۹	۲/۶۳±۴/۸	خطاهای دوبل
.۰/۴	.	.	خطاهای دوبل (۴ بسته‌ای)
.۰/۵	۰(۰-۱/۷۵)	۰(۰-۲)**	خطاهای دوبل (۶ بسته‌ای)
.۰/۵	۰/۵(۰-۳)	۱(۰-۳) **	خطاهای دوبل (۸ بسته‌ای)
.۰/۸	۳۹/۱۴±۵/۲۸	۳۸/۷±۲/۹۶	استراتژی
.۰/۸	۵۴/۲۸±۲۰/۲۴	۵۲/۴۵±۹/۹۶	تعداد کل خطاهای
.۰/۲۵	۳/۲۸±۳/۴۷	۵/۶۳±۶/۳۷	خطاهای درونی
.۰/۸	۰(۰-۰/۲۵)	۰(۰-۱) **	خطاهای درونی (۴ بسته‌ای)
.۰/۲	۰(۰-۲)	۱(۰-۳) **	خطاهای درونی (۶ بسته‌ای)
.۰/۷	۲±۲/۴۴	۲/۳۶±۲/۰۱	خطاهای درونی (۸ بسته‌ای)

Mean±SD\*

\*\*میانه (دامنه بین چارک)

جدول ۶) ضریب همبستگی بین متغیر و ضریب هوشی (هوش بزرگی)

P	ضریب همبستگی	متغیر
۰/۸	۰/۰۴۷	سطح تحصیلات پدر (سال)
۰/۰۱	۰/۳۷	سطح تحصیلات مادر (سال)
۰/۰۷	۰/۲۶	سن مادر موقع کمکاری تیروپید (سال)
۰/۰۱	۰/۳۷	وزن موقع تولد (گرم)
۰/۷	-۰/۰۶	سن حاملگی موقع تولد (ماه)
۰/۱	۰/۲۳	مدت شیردهی (ماه)
۰/۲	-۰/۱۸	دوز داروی لوتیروکسین (میکروگرم/روز)
۰/۶	-۰/۱۲	سطح آنتی تیروپید پراکسیداز
۰/۶	۰/۰۷	سابقه کمکاری تیروپید مادر (سال)
۰/۲	-۰/۱۷	TSH مادر (میلی واحد لیتر)
۰/۵	۰/۱۱	T4 مادر (میکروگرم/دسی لیتر)
۰/۷	-	نوع زایمان

خصوصیات دموگرافیک والدین (از جمله سطح تحصیلات)، شیوه زندگی مادر (مصرف الکل و سیگار)، سن مادر موقع ابتلا به کمکاری تیروپید، وزن موقع تولد نوزاد، سن حاملگی موقع تولد و ابتلا به کمکاری تیروپید، مدت شیردهی، سطح آنتی تیروپید پراکسیداز مادر و نوع زایمان، بین گروه مورد و شاهد مشابه بود.

گرچه از دریافت ید ۲۴ ساعته مادران در طی حاملگی اطلاع نداریم، ولی دلیل وجود ندارد که بین مورد و شاهد تفاوت وجود داشته باشد. بررسی ارتباط بین عامل تعیین‌کننده بیولوژیکی مادر در طی بارداری (در این مطالعه، عملکرد تیروپید) و تکامل بعدی کودک، موضوع دشواری است. از آنجا که در اوایل کودکی، عوامل زیبادی (روانی - اجتماعی) با تکامل کودک تداخل می‌کنند فرد بایستی تأثیر عملکرد تیروپید مادر را در طی بارداری بر تکامل عصبی فرزند ترجیحاً در طی حاملگی (که از نظر تکنیکی و اخلاقی تقریباً غیرممکن است) یا بایستی بلافاصله پس از زایمان انجام دهد.

مطالعه ما دارای محدودیت‌هایی می‌باشد. اولاً حجم نمونه مطالعه حاضر از میزان مورد محاسبه کمتر است. دوم این که عوامل مداخله‌گر دیگری مثل وضعیت روانی مادر (افسردگی موقع حاملگی و پس از زایمان) و وضعیت اقتصادی خانواده بررسی نشده‌اند. از وضعیت تیروپید کودکان در هنگام تولد اطلاعی نداریم. شاید تغییرات کمکاری تحت بالینی تیروپید به قدری ظرفی است که آزمون‌های انجام شده قادر به یافتن آنها نشندند.

مطالعه حاضر نشان داد آزمون هوشی و عملکرد شناختی کودکان متولدشده از مادران دچار کمکاری تحت بالینی تیروپید در طی بارداری شبیه گروه کنترل می‌باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعه دیگری با حجم نمونه بالا تأم با بررسی

Kooistra و همکاران اثر هیپوتیروکسینی مادر در اوایل حاملگی را بر نمو عصبی- رفتاری نوزاد بررسی کردند. در این مطالعه، تکامل ۱۰۸ نوزاد متولد شده از مادران با T4 آزاد کمتر از صدک دهم در هفته دهه حاملگی با ۹۶ نوزاد متولدشده از مادران دارای T4 آزاد بین صدک ۵۰-۹۰ (۵۰-۹۰ گروه کنترل) در سن سه هفتگی براساس نمره ارزیابی رفتاری نوزاد مقایسه شدند. گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد در شاخص جهت‌یابی مقیاس ارزیابی رفتاری نوزاد نمره کمتری داشت ( $P<0.05$ ). تحلیل رگرسیونی نشان داد که T4 مادر در سه ماهه اول ولی نه میزان TSH یا T4 آزاد در مراحل بعدی حاملگی، عامل پیش‌بینی‌کننده قابل توجه نمره جهت‌یابی بود. در این مطالعه، زمان کوتاه بین تولد و آزمون، تأثیر احتمالی عوامل اجتماعی- روانی در تکامل کودک را به حداقل رساند؛ بنابراین تأخیر تکامل عصبی، هرچند خفیف، در اوایل زندگی مستقیماً به عوارض هیپوتیروکسینی مادر مربوط می‌شود (۱۳). در مطالعه‌ای مشاهده شد که سیر غلظت T4 آزاد در طی حاملگی برای تکامل فرزند مهم می‌باشد. دیده شده است که کودکانی که مادران آنها در اوایل بارداری هیپوتیروکسینی داشته و در طی حاملگی غلظت آن کاهش یافته است، نمرات پایین‌تری داشتند. در این مطالعه کودکان مادرانی که در اوایل بارداری هیپوتیروکسینیک بوده ولی غلظت T4 آزاد آنها در طی حاملگی افزایش یافته بود، هیچ تأخیری در تکامل نداشتند. کودکان مادرانی که در اوایل حاملگی سطح بالای T4 آزاد داشتند (صدک ۵۰-۹۰) تکامل عصبی طبیعی داشتند، که تحت تأثیر کاهش بعدی T4 آزاد قرار نگرفت (۳).

عوامل مستقل دیگری می‌توانند بر تکامل کودک تأثیر بگذارند. تعدادی از این متغیرهای مداخله‌گر در این مطالعه بررسی شد.

جنبهای دیگر عملکرد شناختی در کودکان مادران مبتلا به کمکاری تحت بالینی تیروپید و در نظر گرفتن متغیرهای مداخله‌گر دیگری که بر هوش‌بهر و عملکرد شناختی تأثیر می‌گذارند، انجام گیرد.

## REFERENCES

1. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-36.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
3. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsmma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282-8.
4. Gharib H, Cobin RH, Dickey RA. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American association of clinical endocrinologists. *Endocr Pract* 1999;5:367-68.
5. Ruiz de Oña C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 1988;24:588-94.
6. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-6.
7. Pharoah PO, Connolly KJ, Ekins RP, Harding AG. Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive and motor performance of the children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:265-70.
8. Man EB, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy. V. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8-month-old infants. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:898-908.
9. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55.
10. Gardner LI. Historical notes on cretinism. In: Gardner LI, ed. *Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975. p. 234-8.
11. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151:U45-8.
12. Liu H, Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Takebe K, Ito K. Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. *Arch Intern Med* 1994;154:785-7.
13. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161-7.