

## بررسی رابطه کم کاری تیروئید مادر در دوران بارداری با رشد ذهنی کودکان

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

<sup>۱</sup> پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
<sup>۲</sup> گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
<sup>۳</sup> گروه روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۴</sup> پژوهشکده علوم شناختی

### چکیده

**سابقه و هدف:** کودکان متولدشده از مادران با سابقه کم کاری درمان نشده تیروئید در دوران بارداری، در سنین دبستان دارای ضریب هوشی پایین تری نسبت به کودکان هم سن خود هستند. از سوی دیگر، تأثیر کم کاری تحت بالینی تیروئید بر هوش و یادگیری کودک ناشناخته است. در این مطالعه، رشد ذهنی کودکانی که مادران آنها در دوران بارداری دچار کم کاری تیروئید 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 کم کاری تیروئید، ۹۰ نفر زن باردار با جمعاً ۱۰۶ حاملگی مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۴ نفر از کودکان آنها وارد مطالعه شده و بر اساس میزان هورمون محرک تیروئید (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 معنی‌دار نبود. از ضریب همبستگی 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 معنی‌دار نبودند.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، هوش‌بهر و عملکرد شناختی کودکان متولدشده از مادران دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید، مشابه گروه شاهد بود. **واژگان کلیدی:** کم کاری تیروئید، بارداری، رشد ذهنی، عملکرد شناختی.

### مقدمه

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

هورمون‌های تیروئید در تکامل، بلوغ و عملکرد طبیعی مغز نقش اساسی دارند (۸-۵). از آنجا که هورمون‌های تیروئید تا ۲۰-۱۶ هفتهگی در جنین تولید نمی‌شوند، اختلال عملکرد تیروئید 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 تیروئید مادر در اوایل حاملگی برخلاف مراحل بعدی آن با اختلال تکامل عصبی جنین همراه است (۹). حدود ۱۰۰ سال است که ارتباط بین کم کاری تیروئید ناشی از کمبود ید در دوران حاملگی و عقب‌ماندگی ذهنی در فرزندان، شناخته شده است (۱۰). در

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

سال ۱۹۶۹، Man و Jones اظهار نمودند که کم کاری خفیف تیروئید به تنهایی، با ضریب هوشی پایین اولاد همراه است (۸). نتایج مطالعات بر تأثیر عوارض بالقوه کم کاری تیروئید در موقع بارداری بر رشد جنین قبل از شروع فعالیت تیروئید وی تأکید نموده‌اند (۱۱). امروز نیاز به مطالعه در مورد اثرات درجات مختلف کم کاری تیروئید بر رشد سلول‌های عصبی جنین وجود دارد، تا راهنمایی برای درمان مادران باردار دچار کم کاری تیروئید بوده و از آن طریق از ایجاد معلولیت ذهنی قابل پیشگیری، جلوگیری شود. از آنجا که اطلاعات اندکی در مورد اثر کم کاری تحت بالینی تیروئید 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 کم کاری تیروئید مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی غدد بودند. کل بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید 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 (Intelligence quotient; 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 محرک تیروئید (TSH) مادر که مساوی یا کمتر از ۳ میلی‌واحد در لیتر بود، گروه شاهد و ۲۵ کودک که TSH مادرشان بالای ۳ میلی‌واحد در لیتر بود، گروه مورد را تشکیل دادند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: کودکان سن ۴ تا ۱۵ ساله، سابقه کم کاری تیروئید 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

در این مطالعه، پرسشنامه تکمیل گردید و شرح حال بیماری‌های سیستمیک، وضعیت رشد و نمو و بیماری تیروئید 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 سانتریفوژ، جدا شده و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس به منظور ارزیابی هوش‌بهر و آزمون شناختی توسط روانشناس آموزش‌دیده، کودکان به پژوهشکده علوم شناختی دانشگاه علوم پزشکی تهران معرفی شدند. آزمایشگر، از وضعیت عملکرد تیروئید مادران در طی بارداری بی‌اطلاع بود.

اطلاعات مربوط به اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌تیروئید پراکسیداز مادران، از پرونده بیماران استخراج شد.

هوش‌بهر 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 بازشناسی الگو (Pattern recognition memory)؛

- تست حفره‌های کمبریج (Stocking of Cambridge test)؛

- آزمون عملکرد پیوسته (Continuous performance test)؛

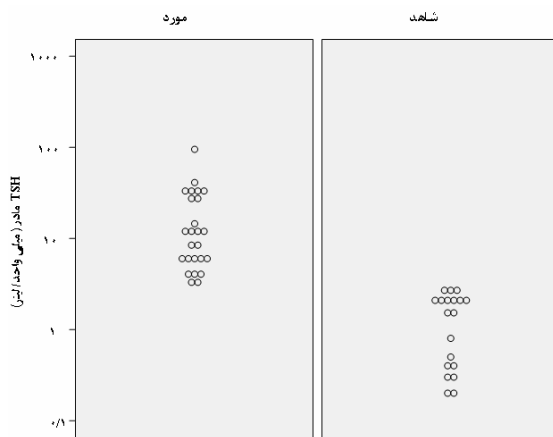
- آزمون ویسکانسین (Wisconsin card sorting test)؛

- آزمون ادراک دیداری بدون حرکت (Motor free visual perception test)؛

سطح T4 آزاد سرم به روش رادیوایمیونواسی و TSH سرم، به روش سنجش ایمیونورادیومتری با استفاده از کیت تجاری مربوطه (Izotope, Budapest, Hungary) و با کمک دستگاه گاماکانتر (Wallac Wizard, Turku, Finland) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات (Coefficient of Variation) درون و برون‌آزمونی برای T4 آزاد سرم به ترتیب برابر ۲/۷ و ۳/۰٪ و برای TSH سرم به ترتیب برابر ۳/۸ و ۴/۹٪ به دست آمد. میزان ید ادرار به روش رنگ‌سنجی سینتیکی بر اساس واکنش سندل-کالتف و هضم اسیدی اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون‌آزمونی 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

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



نمودار ۱) هورمون محرک تیروئید مادران کودکان گروه مورد و شاهد، در زمان بارداری

جدول ۱) خصوصیات پایه کودکان گروه مورد و شاهد

P	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
۰/۴	۱۰/۹	۱۰/۱۵	جنس (مذکر/مونث)
۰/۴	۷/۵±۲/۱	۸/۱±۳/۳*	سن (سال)
۰/۱	۱۲/۹±۳	۱۳/۷±۳/۱	سطح تحصیلات پدر (سال)
۰/۴	۱۲/۳±۲/۴	۱۲/۶±۳	سطح تحصیلات مادر (سال)
۰/۳	۲۷/۶±۴/۳	۲۸/۸±۵	سن مادر موقع کم‌کاری تیروئید (سال)
۰/۸	۳۳۴۱±۴۳۳	۳۳۰۶±۷۴۰	وزن موقع تولد (گرم)
۰/۹	۱۸/۸±۶/۱	۱۸/۱۷±۹/۱۶	مدت شیردهی (ماه)
۰/۷	۱۰/۱۴	۷/۱۱	آنتی‌تیروئید پراکسیداز مثبت مادر (تعداد کل/تعداد مثبت)
۰/۱	۱۰۹±۲۳	۱۲۴±۳۹	دوز داروی لوتیروکسین (میکروگرم/روز)
۰/۷	۴/۵±۳/۵	۴/۲±۳/۱	سابقه کم‌کاری تیروئید مادر (سال)
<۰/۰۰۱	۱/۴±۰/۹۶	۱۷/۸±۱۹/۸	TSH مادر (میلی واحد/لیتر) در زمان بارداری
۰/۰۰۱	۱۱/۷±۲/۶	۷/۷±۳/۹	T4 مادر (میکروگرم/دسی‌لیتر) در زمان بارداری
۰/۷	۱۱/۸	۱۶/۹	نوع زایمان (سزارین/واژینال)

\*Mean±SD

مادران ۶ کودک گروه مورد، دارای TSH سرمی بالا و T4 سرمی پایین بودند (کم‌کاری بالینی تیروئید). این تعداد، بار دوم از آنالیز خارج شده، و کودکان مادران مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید با گروه شاهد مقایسه شدند. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. مقدار P مربوط به خطاهای میانی (۴ بسته‌ای) یعنی دفعاتی که آزمودنی یک بسته را که قبلاً در آن ژتون پیدا کرده است (به جای جستجوی بسته‌های دیگر)، انتخاب می‌کند، با پدیده آزمون‌های متعدد قابل توجیه است (جدول ۵).

آزمون من-ویتنی استفاده گردید. از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین متغیرهای موردنظر و هوش‌بهر استفاده شد. برای انجام آزمون‌های آماری از نسخه ۱۶ نرم‌افزار SPSS استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گشت. محاسبات در مورد کل افراد مورد و همچنین در مورد کودکان مادرانی که در طی بارداری دارای کم‌کاری تحت بالینی تیروئید بودند، بطور مجزا انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، مورد بررسی و تأیید قرار گرفت.

## یافته‌ها

خصوصیات پایه ۲۵ کودک گروه مورد و ۱۹ کودک گروه شاهد، در جدول ۱ آورده شده است. حداقل سن، ۴ سال و حداکثر، ۱۴/۵ سال بود. در گروه مورد، ۹ نفر در گروه سنی ۴-۶ سال و ۱۶ نفر در گروه سنی ۶-۱۵ سال قرار داشتند. در گروه شاهد، ۵ نفر در گروه سنی ۴-۶ سال و ۱۴ نفر در گروه سنی ۶-۱۵ ساله قرار داشتند. خصوصیات پایه کودکان هر دو گروه به جز TSH مادر (معیار طبقه‌بندی) و T4 مادر، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری نشان نداد (جدول ۱). هیچ یک از مادران دو گروه، مصرف سیگار یا الکل در زمان بارداری نداشتند. مقادیر TSH در مادران گروه مورد و شاهد در نمودار ۱ نشان داده شده‌اند. هیچ‌گونه تداخلی در میزان TSH دو گروه مشاهده نمی‌شود. ۱۹ نفر (۷۶٪) از مادران گروه مورد دچار کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و ۶ نفر (۲۴٪) از مادران دچار کم‌کاری بارز تیروئید در طی بارداری بودند.

تفاوت غلظت TSH و T4 سرم و میزان ید ادرار بین کودکان مورد و شاهد از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲). آزمون وکسلر پیش دبستانی برای گروه سنی کمتر از ۶ سال اجرا شد. مقایسه هوش‌بهر بین کودکان مورد و شاهد شامل هوش‌بهر کلی، عملی و کلامی از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۳). یک نفر از گروه سنی بالاتر فقط آزمون وکسلر را انجام داد و یک نفر هم همه مراحل به جز آزمون عملکرد پیوسته و تست حفره‌های کمبریج را انجام داد. در مقایسه هوش‌بهر و عملکرد شناختی در حالت کلی بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. مقدار P مربوط به پاسخ به غیر هدف (Commission error) یعنی تعداد دفعاتی که شخص به محرک غیر 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 تیروئید در طی حاملگی بوده‌اند. در مطالعه حاضر، سطح طبقه‌بندی TSH در حد ۳ میلی‌واحد 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 تیروئید که کم کاری آنها در هفته پنجم تا دهم حاملگی، تشخیص داده شده و با درمان لووتیروکسین، آزمون‌های عملکرد تیروئید آنها بین هفته‌های ۲۸-۱۳ طبیعی شده بود، را بررسی نمودند. ۷ نفر از کودکان جمعاً ۹ کودک برادر یا خواهر داشتند که در معرض کم کاری تیروئید در طی حاملگی نبودند. تمام کودکان مادران مبتلا به کم کاری تیروئید، ضریب هوشی طبیعی داشتند. تفاوت معنی‌داری در متوسط IQ کودکان متولدشده از مادران مبتلا به کم کاری تیروئید با برادر یا خواهر خود وجود نداشت. حتی ضریب هوشی کودکی که مادر او کمترین سطح تیروکسین 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 زیر صدک 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 زیر صدک پنجم و دهم نمره شاخص تکامل منتال کمتری 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 زیر صدک دهم داشتند، دیده شد. پس از اصلاح متغیرهای مداخله‌گر، T4 آزاد زیر صدک 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)	۳/۳±۱/۸*	۳/۳±۱/۶	۰/۹
T4 آزاد (پیکومول/ لیتر)	۱۳/۷±۳	۱۳/۹±۲/۲	۰/۵
ید ادرار (میکروگرم/ دسی لیتر)	۱۸/۶±۹/۲	۱۴/۰۱±۶/۹	۰/۰۶

\*Mean±SD

جدول ۳) مقایسه هوش‌بهر کلی، عملی و کلامی کودکان ۴-۶ ساله

توسط آزمون هوش وکسلر پیش دبستانی			
متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	P
هوش‌بهر کلی	۱۱۹±۱۳*	۱۲۱±۱۱	۰/۹
هوش‌بهر عملی	۱۱۶±۱۱	۱۲۰±۷	۰/۶
هوش‌بهر کلامی	۱۲۱±۱۶	۱۱۷±۱۵	۰/۷

\*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 ۴). 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 تیروئید 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 زیر صدک دهم) که در آنها T4 آزاد در طی حاملگی افزایش یافته بود با گروه کنترل تفاوت نداشت (۳). به نظر می‌رسد درمان مادر باردار در طی حاملگی، برای کودک مفید باشد؛ هر چند که نتیجه این درمان، به نرمال شدن سطح سرمی TSH مادر نینجامد (۲).

جدول ۴) مقایسه هوش‌بهر و عملکرد شناختی کودکان مورد و شاهد (۱۵-۴ ساله) در آزمون‌های مربوطه

P	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
<b>آزمون وکسلر کودکان (WISC-R)</b>			
۰/۲	۱۲۰±۹/۴	۱۱۶±۱۲/۳ <sup>°</sup>	هوش‌بهر کلی
۰/۱	۱۱۹±۹/۵	۱۱۳±۱۱/۸	هوش‌بهر عملی
۰/۶	۱۱۷±۱۰/۶	۱۱۵±۱۲/۷	هوش‌بهر کلامی
<b>آزمون عملکرد پیوسته (CPT)</b>			
۰/۲	۶/۰۷±۳/۵	۴/۲±۴/۲	عدم پاسخ به محرک هدف (Omission errors)
۰/۰۴	۱۰/۵(۸-۳۸)	۸(۳-۱۰) <sup>°°</sup>	پاسخ به محرک غیرهدف (Commission errors)
۰/۶	۰/۸۱±۰/۱۵	۰/۷۹±۰/۰۷	زمان واکنش (MRT)
<b>آزمون ویسکانسین (WCST-64)</b>			
۰/۱۹	۲۹/۹۲±۱۲	۲۳/۴۶±۱۴	پاسخ‌های مفهومی
۰/۴۶	۲/۲۱±۱/۲۵	۱/۸۶±۱/۲۴	طبقات کامل شده
۰/۰۶	۱۷/۵۷±۹/۴	۲۷/۷±۱۶/۵	پاسخ‌های درج‌زده
۰/۲	۳۷/۸۵±۹/۰۵	۳۲/۱۳±۱۱/۳	پاسخ‌های صحیح
۰/۴	۳۲/۵±۵/۱	۳۱/۲±۶/۷	آزمون ادراک دیداری بدون حرکت (MVPT3)
<b>تست ارزیابی برنامه‌ریزی 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±۱۱۱۰۱	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۵ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۵	۲(۲-۲)	۲(۲-۲) <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 بسته‌ای)
۰/۸	۱۶/۰۷±۶/۸۶	۱۵/۲±۱۲/۲	خطاهای میانی (۶ بسته‌ای)
۰/۳	۳۴/۱۴±۱۳/۲	۳۰/۲۶±۸/۷۷	خطاهای میانی (۸ بسته‌ای)
۰/۴	۱/۸۵±۱/۹۹	۲/۸۶±۴/۲۹	خطاهای دوبل
۰/۳	.	.	خطاهای دوبل (۴ بسته‌ای)
۰/۷	۰(۰-۲) <sup>°°</sup>	.	خطاهای دوبل (۶ بسته‌ای)
۰/۹	۵(۰-۳)	۱(۰-۳) <sup>°°</sup>	خطاهای دوبل (۸ بسته‌ای)
۰/۳	۳۹/۱۴±۵/۲۸	۳۷/۲۶±۵/۱۳	استراتژی
۰/۴	۵۴/۲۸±۲۰/۲۴	۴۸/۱۳±۲۰/۵	تعداد کل خطاها
۰/۶	۳/۲۸±۳/۴۷	۴/۳±۵/۸۵	خطاهای درونی
۰/۹	۰(۰-۲۵)	۰(۰-۱) <sup>°°</sup>	خطاهای درونی (۴ بسته‌ای)
۰/۴	۰(۰-۲)	۰(۰-۳) <sup>°°</sup>	خطاهای درونی (۶ بسته‌ای)
۰/۸	۲±۲/۴۴	۱/۸±۱/۹۷	خطاهای درونی (۸ بسته‌ای)

Means±SD

°°میانگین (دامنه بین چارک)

جدول ۵) مقایسه هوش بهر و عملکرد شناختی کودکان مادران دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید و گروه شاهد (۴ الی ۱۵ ساله) در آزمون‌های مربوطه

P	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
<b>آزمون وکسلر کودکان (WISC-R)</b>			
۰/۲	۱۲۰±۹/۴	۱۱۶±۱۲/۵*	هوش بهر کلی
۰/۰۸	۱۱۹±۹/۵	۱۱۳±۱۱/۹	هوش بهر عملی
۰/۸	۱۱۷±۱۰/۵۶	۱۱۶/۳±۱۳/۲	هوش بهر کلامی
<b>آزمون عملکرد پیوسته (CPT)</b>			
۰/۴	۶/۰۷±۳/۴۹	۴/۶±۴/۸	عدم پاسخ به محرک هدف (Omission errors)
۰/۱	۱۰/۵(۸-۳۸)	۸(۵/۲۵-۱۰)*	پاسخ به محرک غیرهدف (Commission errors)
۰/۷	۰/۸۱۱±۰/۸۵	۰/۷۹±۰/۰۸	زمان واکنش (MRT) (ثانیه)
<b>آزمون ویسکانسین (WCST-64)</b>			
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	۱۷/۵۷±۹/۴	۲۹/۷±۱۷/۶	پاسخ‌های درجازه
۰/۰۹	۳۷/۸۵±۹/۰۵	۳۱±۱۰/۳۵	پاسخ‌های صحیح
۰/۷	۳۲/۵±۵/۰۹	۳۱/۷۲±۷	آزمون ادراک دیداری بدون حرکت (MVPT3)
<b>تست ارزیابی برنامه‌ریزی فضایی (SOC)</b>			
۰/۸	۲۵۶۴±۲۲۰۷	۲۸۰۷±۳۱۱۹	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۲ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۷	۶۶۶۸±۱۱۳۵۳	۷۴۵۰±۴۹۲۴	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۳ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۶	۱۰۰۶۰±۱۱۳۵۲/۹	۷۷۹۸±۵۴۹۶	متوسط زمان فکر قبل از شروع (۴ حرکتی) (هزارم ثانیه)
۰/۳	۶۰۳۹±۵۷۷۹	۱۰۲۷۲±۱۲۹۰۰	متوسط 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	۵/۷۳±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 حداقل حرکت
<b>حافظه باز شناسی الگو (PRM)</b>			
۰/۱	۲۸۸۷±۵۵۸	۳۳۰۸±۸۲۹	میانگین تأخیر موارد صحیح (هزارم ثانیه)
۰/۶	۲۰/۵±۱/۶۵	۲۰/۹±۲/۱۶	تعداد صحیح
۰/۶	۸۵/۴±۶/۸۸	۸۷±۹	درصد صحیح
<b>تست توانایی نگهداری اطلاعات فضایی و حافظه کاری (SWM)</b>			
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	۳/۶۳±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±۱۹/۹۶	تعداد کل خطاها
۰/۲۵	۳/۲۸±۳/۴۷	۵/۶۳±۶/۳۷	خطاهای درونی
۰/۸	۰(۰-۱/۲۵)	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

••میان (دامنه بین چارک)

جدول ۶) ضریب همبستگی بین متغیر و ضریب هوشی (هوش بهر کلی)

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

خصوصیات دموگرافیک والدین (از جمله سطح تحصیلات)، شیوه زندگی مادر (مصرف الکل و سیگار)، سن مادر موقع ابتلا به کم‌کاری تیروئید، وزن موقع تولد نوزاد، سن حاملگی موقع تولد و ابتلا به کم‌کاری تیروئید، مدت شیردهی، سطح آنتی تیروئید 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 دلیلی 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 تیروئید) و تکامل بعدی کودک، موضوع دشواری است. از آنجا که در اوایل کودکی، عوامل زیادی (روانی - اجتماعی) با تکامل کودک تداخل می‌کنند فرد بایستی تأثیر عملکرد تیروئید 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 تیروئید کودکان در هنگام تولد اطلاعی نداریم. شاید تغییرات کم‌کاری تحت بالینی تیروئید به قدری ظریف است که آزمون‌های انجام شده قادر به یافتن آنها نشدند.

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

Kooistra و همکاران اثر هیپوتیروکسینمی 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 دوازدهم حاملگی با ۹۶ نوزاد متولدشده از مادران دارای T4 آزاد بین صدک ۹۰-۵۰ (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 هیپوتیروکسینمی 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 هیپوتیروکسینمی داشته و در طی حاملگی غلظت آن کاهش یافته است، نمرات پایین‌تری داشتند. در این مطالعه کودکان مادرانی که در اوایل بارداری هیپوتیروکسینمیک 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 ۹۰-۵۰) 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.

جنبه‌های دیگر عملکرد شناختی در کودکان مادران مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید 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, Vulmsa 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, end. *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.