

عملکرد تیروئید، عملکرد شناختی و بهره‌ی هوشی در کودکان مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان

دکتر مهتاب نیرومند^۱، دکتر مهدی تهرانی دوست^۲، دکتر مریم توحیدی^۱، غزاله زرگری‌نژاد^۲، دکتر فریدون عزیزی^۱

(۱) پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید بهشتی؛ (۲) گروه روان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی تهران؛ (۳) پژوهشکده‌ی علوم شناختی؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۷۶۳، دکتر مهتاب نیرومند
e-mail:mahtabniroomand@yahoo.com

چکیده

مقدمه: تأثیر هورمون‌های تیروئید بر مراحل مختلف تکامل سلول‌های مغز در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده است. از طرفی تیروئیدیت پس از زایمان با تیتر بالای آتنی بادی ضد پراکسیداز در دوران بارداری همراه است. خودایمنی تیروئید در دوران بارداری منجر به کاهش T4 آزاد در سرم مادر با وجود عملکرد طبیعی تیروئید می‌گردد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ابتلای مادر به تیروئیدیت پس از زایمان بر عملکرد تیروئید و تکامل شناختی کودک حاصل از آن بارداری طراحی شد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه هم‌گروهی – مشاهده‌ای از آبان ۸۶ تا فروردین ۱۳۸۷ در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان در مقایسه با کودکان مادران با عملکرد طبیعی تیروئید در دوران بعد از زایمان انجام شد. نمونه‌ی خون و ادرار از کودکان و نمونه‌ی خون از مادران برای بررسی عملکرد تیروئید دریافت شد. تمام کودکان از نظر عملکرد شناختی به وسیله ۷ آزمون روانشناسی توسط روانشناس بالینی مورد ارزیابی قرار گرفتند. **یافته‌ها:** ۱۲۴ کودک، ۵۵ نفر در گروه مورد (فرزنده مادر مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان) و ۶۹ کودک در گروه شاهد (فرزنده مادر بدون ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان) ارزیابی شدند. متوسط سن کودکان در گروه مورد $9/5 \pm 1/4$ و در گروه شاهد $9/4 \pm 0/1$ سال بود. هیچ تفاوتی از نظر عوامل زمینه‌ای احتمالی مؤثر بر بهره‌ی هوشی در دو گروه وجود نداشت. میانگین بهره‌ی هوشی کلی، عملکردی و کلامی در گروه مورد و شاهد به ترتیب 115 ± 10 در مقابل 116 ± 12 ، 113 ± 11 در مقابل 116 ± 12 و 113 ± 12 در مقابل 113 ± 13 بود. (P=۰/۵). از نظر سایر آزمون‌های عملکرد شناختی در هیچ یک از ۷ آزمون روانشناسی تفاوتی بین دو گروه یافت نشد. هم‌چنین از نظر عملکرد تیروئید بین دو گروه تفاوتی دیده نشد. **نتیجه‌گیری:** تیروئیدیت پس از زایمان در مادران سبب افزایش شیوع گواتر یا اختلال در عملکرد تیروئید، تکامل شناختی و بهره‌ی هوشی کودکان نمی‌شود.

واژگان کلیدی:

تیروئیدیت پس از زایمان، بهره‌ی هوشی، عملکرد شناختی

دریافت مقاله: ۸۷/۴/۱۸ – دریافت اصلاحیه: ۸۷/۵/۲ – پذیرش مقاله: ۸۷/۵/۸

سیستم عصبی جنین در سه ماهه‌ی اول بارداری که هنوز تیروئید جنین شروع به فعالیت نکرده است کاملاً وابسته به منبع مادری است و پس از آن مادر و جنین هر دو در تأمین این نیاز نقش دارند. اثر سوء کاهش عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری بر تکامل سیستم عصبی و عملکرد شناختی

مقدمه

تأثیر هورمون‌های تیروئید بر همه‌ی مراحل تکامل سلول‌های مغز توسط مطالعه‌های مختلف در حیوان و انسان به اثبات رسیده است. منشای هورمون تیروئید برای تکامل

شاخص‌های ورود به مطالعه به صورت زیر بود: ۱) کودکان مادرانی که در ۱ سال اول بعد از زایمان مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان با تابلوی کمکاری تیروئید بودند ۲) سن ۶-۱۳ سالگی ۳) رضایت والدین برای شرکت در مطالعه ۴) فقدان کمکاری تیروئید شناخته شده در کودک ۵) فقدان ساقبه‌ی بیماری مشخص مغزی شامل اپی‌لپسی، فلج مغزی و غیره که منجر به کاهش بهره‌ی هوشی و عملکرد شناختی کودک شود.

گروه شاهد از میان کودکان مادرانی که در یکسال اول بعد از زایمان عملکرد طبیعی تیروئید داشتند و از نظر سایر شرایط به جز عملکرد تیروئید مادر، مشابه گروه مورد بودند انتخاب شدند. پیامد اصلی هدف مطالعه عملکرد شناختی و بهره‌ی هوشی کودکان مادرانی بود که در دوران پس از زایمان آن کودک مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان شده بودند و پیامد دوم بررسی عملکرد تیروئید و شیوع گواتر در این کودکان بود.

این پژوهه در کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم به تصویب رسید و از والدین همه‌ی کودکان مورد مطالعه برای شرکت در طرح رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شد.

برای جمع‌آوری اطلاعات مربوط به زمان زایمان مادر، سوابق پزشکی و اطلاعات مربوط به زمان تولد کودک با مادر و کودک مصاحبه شد. اطلاعات استاندارد شده در مورد وضعیت اجتماعی - اقتصادی با استفاده از شاخص چهار عاملی وضعیت اجتماعی - اقتصادی «نمراهندی هالینگزه» جمع‌آوری شد. به تمام مادران و همسرانشان یک کد مربوط به تحصیلات با دامنه‌ی ۱ (معادل تحصیلات کمتر از دیپلم) تا ۵ (معادل تحصیلات دکترا و بالاتر) و یک کد مربوط به شغل با دامنه‌ی ۱ (کارگر ساده و کشاورز) تا ۹ (مدیران ارشد، پزشکان و استادان دانشگاه) داده شد. در مورد هر فرد نمره‌ی تحصیلات در ضریب ۲ و نمره‌ی شغل در ضریب ۵، ضرب و دو نمره‌ی تحصیلات و شغل با هم جمع شد. در نهایت، نمره‌ی نهایی برای هر کودک میانگین نمره‌ی پدر و مادر بود. در تمام کودکان سنجش‌های آنتروپومتریک شامل قد و وزن براساس برنامه‌ی استاندارد انجام شد. به منظور حذف خطا فردی همه‌ی اندازه‌گیری‌ها توسط یک نفر انجام شد. تمام کودکان از نظر وجود یا عدم وجود گواتر و مرحله‌ی بلوغ معاینه شدند. مرحله‌ی بلوغ براساس مرحله‌بندی تائز تعریف شد.

کودک در مطالعه‌های متعدد نشان داده شده است.^{۱۰۲} تیروئیدیت بعد از زایمان یک اختلال خودایمن تیروئید است که در یکسال اول پس از زایمان روی می‌دهد و به صورت دوره‌های گذرای تیروتوکسیکوز، کم کاری تیروئید یا هر دو بروز می‌کند،^۳ این بیماری شایع‌ترین اختلال درون‌ریز در زنان است و شیوع آن در ایران $11/4\%$ ^۳ و در سایر نقاط جهان بین $1/1$ تا $16/7\%$ گزارش شده است.^۵ ارتباط تیروئیدیت پس از زایمان و خودایمن تیروئید در دوران بارداری به خوبی اثبات شده است چرا که 50% زنان با بیماری خود اینمی تیروئید در سه ماهه‌ی اول بارداری، در دوران پس از زایمان مبتلا به این بیماری می‌شوند.^{۲۵۶} همچنین نشان داده شده که تیتر آنتی‌بادی ضد پراکسیداز (TPOAb) بر تابلوی بروز این بیماری مؤثر است و در بیماران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان با تابلوی کمکاری تیروئید، تیتر Ab TPO سرم بسیار بالاتر از بیماران با تابلوی تیروتوکسیکوز است.^۷ خودایمن تیروئید در دوران بارداری با احتمال بالای منجر به کاهش T4 آزاد سرم حتی با عملکرد طبیعی تیروئید (TSH طبیعی) می‌شود.^{۸۹} مطالعه‌های متعدد نشان‌دهنده‌ی ارتباط خودایمن تیروئید مادر در دوران بارداری بر عملکرد شناختی و بهره‌ی هوشی کودک بسیار محدود است.

با توجه به ارتباط تیروئیدیت پس از زایمان با خودایمن تیروئید مادر در دوران بارداری هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ابتلای مادر به تیروئیدیت پس از زایمان بر تکامل عصبی و عملکرد شناختی کودک حاصل از همان بارداری بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی همگروهی - مشاهده‌ای از آبان ۸۶ تا فروردین ۱۳۸۷ در پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. شرکت‌کنندگان در مطالعه از میان کودکان مادرانی که اطلاعات مربوط به عملکرد تیروئید آنان در یکسال اول بعد از زایمان کودک ثبت شده و موجود بود فراخوان شدند.

TgAb ≥ 150 و TPOAb ≤ 75 به عنوان موارد مثبت در نظر گرفته شدند.

برای تعیین حجم نمونه با در نظر داشتن اندازه‌ی تأثیر بالینی ۷ نمره در بهره‌ی هوشی کلی، خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۹۰٪، تعداد نمونه برای هر گروه ۳۰ نفر به دست آمد که با در نظر گرفتن ریزش ۳٪ برای نمونه‌ها در هر گروه، ۴۰ نفر محاسبه شد. داده‌های کلی به صورت «میانگین \pm انحراف معیار» و داده‌های کلی به صورت درصد گزارش شدند. بررسی نحوه توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف اسپیرنوف ارزیابی شد. مقایسه‌ی ویژگی‌های مختلف بین دو گروه برای متغیرهای کلی پس از بررسی وضعیت نرمال بودن توزیع آن‌ها با استفاده از «آزمون تی» یا «آزمون من ویتنی» و مقایسه‌ی متغیرهای کلی با استفاده از آزمون مجدور خی انجام شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون همبستگی پرسون و به منظور تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ استفاده شد. در تمام آزمون‌های آماری مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مریبوط به زمان بارداری و زایمان در مادران دو گروه در جدول ۱ خلاصه شده است. هیچ تفاوت واضحی از نظر متغیرهای یاد شده، بین مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان و مادران گروه شاهد وجود نداشت.

چندین عامل از جمله سن مادر در موقع زایمان، تعداد سال‌های تحصیل مادر، سن حاملگی در موقع زایمان، شیوع افسردگی پس از زایمان، نوع زایمان و جنس کودک برای همسان‌سازی دو گروه، مورد استفاده قرار گرفت. میانگین نمره هالینگزهد در مادران گروه مورد، ۱ نمره بالاتر از گروه شاهد بود ($p=0/8$). تنها تفاوت موجود در مادران دو گروه بالا بودن میزان چندزایی و سابقه‌ی فامیلی بیماری تیروئید در مادران گروه مورد نسبت به گروه شاهد بود (جدول ۱).

سطح TSH سرم در مادران گروه مورد در موقع تشخیص تیروئیدیت پس از زایمان به طور واضحی بالاتر از مادران گروه شاهد بود (mIU/L TSH $50/1 \pm 34/1$) در مقایبل $100/1 \pm 8/0$ ($P<0/001$) (نمودار ۱).

تمام کودکان از نظر عملکرد شناختی توسط روانشناس بالینی بدون اطلاع از گروهی که کودک در آن قرار داشت، توسط ۷ آزمون روانشناختی مورد بررسی قرار گرفتند. برای به حداقل رساندن خطای ناشی از خستگی کودک، آزمون‌ها در دو روز انجام شد. آزمون‌های روانشناسی شامل موارد زیر بود: ۱) آزمون تجدید نظر شده و کسلر (WISC-R)ⁱ: برای هوش از سه جهت هوشی و کسلر هوشی کلامی و هوشی هوشی (CPT)^j: با استفاده از یک برنامه کامپیوتری جهت بررسی توجه و بیداری مداوم (۲) آزمون ویسکانسین (WCST-64)^k: برای بررسی توانایی ایجاد و دید انتزاعی، تغییر و حفظ دسته و استفاده از بازخورد (فیدبک) محیطی برای بررسی لوب فرونتال (۴) آزمون SOC^l: برای ارزیابی برنامه‌ریزی فضایی به منظور بررسی عملکرد لوب فرونتال (۵) آزمون PRM^m: برای بررسی حافظه به منظور ارزیابی عملکرد لوب تمپرال (۶) آزمون SWMⁿ: برای بررسی حافظه کاری (۷) آزمون MVPT^o: جهت بررسی ادرارک دیداری بدون نیاز به دخالت سیستم حرکتی.

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی: از تمام کودکان و مادران در دو گروه مورد مطالعه برای بررسی وضعیت عملکرد تیروئید و آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید نمونه‌ی خون گرفته شد. برای بررسی میزان ید ادرار نمونه‌ی تصادفی ادرار از کودکان گرفته شد. نمونه‌های خون در ۰-۷۰ C فریز و نمونه‌ی ادرار در یخچال در دمای ۰-۸ C در محیط عاری از ید تا موقع انجام آزمایش نگهداری شدند. همه‌ی نمونه‌ها در یک نوبت اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون آزمون در مورد TSH به ترتیب ۰/۶ و ۰/۴، در مورد TPOAb و AntiTg به ترتیب ۰/۹ و ۰/۲، T4 به ترتیب ۰/۴ و ۰/۳ و در مورد T3 به ترتیب ۰/۱ و ۰/۸ بود. دامنه‌ی طبیعی آزمایش‌ها برای T4 ۰-۱۰ μ گرم در دسی‌لیتر، T3 ۰-۲۱ نانوگرم بر دسی‌لیتر، TSH برای کودکان با سن کمتر از ۱۱ سال $0.05-0.6 mIU/L$ و برای کودکان با حداقل ۱۱ سال سن $0.4-0.5 mIU/L$ و T3RU $0.25-0.25 \%$ بود.

i - Continuous Performance Test

ii - Wisconsin Cart Sorting Test

iii - Stockings of Combridge

iv - Pattern Recognition Memory test

v - Spatial Working Memory test

vi - Motor Free Continuous Visual Perception Test

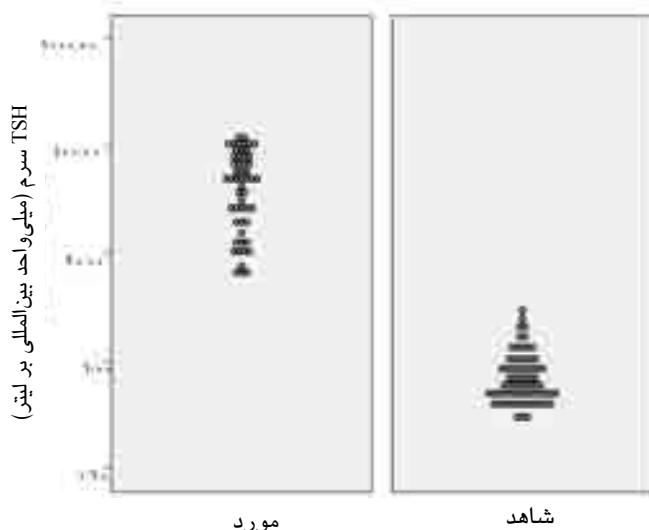
جدول ۱- مشخصات دموگرافیک مادران مورد مطالعه

P	مقدار	مادران مبتلا به PPT * (تعداد ۶۹)	مادران گروه شاهد (تعداد ۵۵)	مشخصات
۰/۴	۲۶±۴/۴	۲۶/۷±۲/۹†		سن زمان زایمان (سال)
۰/۸۸	۱۲/۳±۳/۸	۱۲/۴±۳/۹		تعداد سال‌های تحصیل (سال)
				نمره‌ی شاخص هالینگرهد
۰/۷۱	۲۳/۲±۱۱/۱ -۵۲/۵	۲۴±۱۲ ۸-۶۰		میانگین دهمه
۱	۱(٪۱/۴)	.		سابقه‌ی مصرف سیگار دوران بارداری و شیردهی (درصد)
۰/۴	۶۷ (۹۷/۱)	۵۱ (۹۲/۷)		تأهل در زمان زایمان و تعداد شیردهی (درصد)
۰/۰۳	۴۴/۹	۶۵/۵		مولتی پاریتی (درصد)
۰/۵۴	۳۸/۸±۱/۳	۳۹/۰±۱/۰		سن حاملگی در زمان زایمان (GW) (هفته)
	-	۵/۹±۱/۶		زمان بروز تیروئیدیت پس از زایمان (ماه)
۰/۴۸	۱۵/۹	۲۱/۸		افسردگی پس از زایمان (درصد)
۰/۴۸	۳۴/۸	۴۷/۳		زایمان طبیعی (درصد)
۰/۱	۶۵/۲	۵۲/۷		سزارین (درصد)
۰/۲۵	۲(۴/۳)	.		دیابت بارداری تعداد (درصد)
۰/۵۸	۱(٪۱/۴)	۲(٪۲/۶)		تعداد پرفشاری خون در دوران بارداری (درصد)
۰/۶۲	۲(۴/۳)	۱(٪۱/۸)		تعداد زایمان زودرس (درصد)
۰/۱	۵۴/۸)	.		تعداد مسمومیت بارداری (درصد)
۰/۰۴	۲۵(٪۳۶/۲)	۲۰(٪۵۴/۵)		تعداد سابقه‌ی فامیلی بیماری تیروئید (درصد)
۱	۴/۳	۵/۵		تعداد سابقه‌ی بیماری اتوایمیون (درصد)
۰/۱	۲/۹	۱۰/۹		سابقه‌ی فامیلی بیماری اتوایمیون (درصد)

*Post Partum Thyroiditis پس از زایمان؛ † میانگین ± انحراف معیار

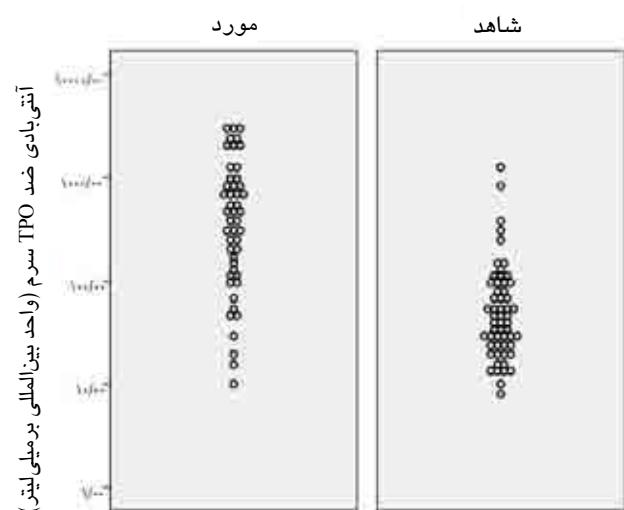
فراوانی موارد مثبت آنتی‌بادی ضد پراکسیداز سرم در زمان تشخیص بیماری در مادران، در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود TPOAb $85/4\%$ در مقابل، $30/3\%$ ($P<0.001$) (نمودار ۲). در زمان بررسی حاضر نیز فراوانی گواتر و موارد مثبت TPOAb در مادران گروه مورد به وضوح بالاتر از گروه شاهد بود (فراوانی گواتر 67% در مقابل 24% ، $P<0.001$ ، موارد مثبت TPOAb 55% در مقابل 25% ، $P<0.001$).

کودکان مورد مطالعه در دو گروه از نظر ویژگی‌های جمعیت‌شناسی، وضعیت تحصیلی و معاینه‌های بالینی تفاوتی نداشتند (جدول ۲). در مقایسه‌ی کودکان دو گروه، فراوانی گواتر در گروه مورد $9/0\%$ و در گروه شاهد $8/0\%$ بود که تفاوتی از این نظر بین دو گروه وجود نداشت ($P=0.24$). در



نمودار ۱- مقایسه‌ی TSH سرم در زمان تشخیص تیروئیدیت پس از زایمان در مادران دو گروه

کل کودکان مورد بررسی فقط ۴ مورد TPOAb+ دیده شد که ۲ مورد (۶/۳٪) مربوط به کودکان گروه مورد و ۲ مورد مربوط به گروه شاهد بود (۹/۳٪) و فراوانی این آنتی‌بادی در دو گروه مورد مطالعه تقاضی نداشت ($P=1$). هیچ موردی از اختلال عملکرد آشکار تیروئید در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد و فقط ۷ مورد کم کاری تیروئید تحت بالینی (افزایش TSH سرم در حضور I^4 طبیعی) گزارش شد که فراوانی این اختلال در دو گروه تقاضت معنی‌داری نداشت (۲/۹ در گروه مورد در مقابل ۷/۷ در گروه شاهد، $P=0/4$). میانه‌ی ید ادرار در کودکان گروه مورد ۱۳/۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (چارک سوم ۱۹/۳۷-۸/۷۲-۱۹/۳۷ چارک اول) و در گروه شاهد ۱۱/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (چارک سوم ۷/۸۲-۱۷/۵۷ چارک اول) بود که تقاضت معنی‌داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۳).



نمودار ۲- مقایسه‌ی TPOAb سرم در زمان تشخیص تیروئیدیت پس از زایمان در مادران دو گروه

جدول ۲- مشخصات دموگرافیک کودکان مورد مطالعه

مشخصات	کودکان مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان	کودکان مادران شاهد	مقدار P
نسبت مذکر / مؤنث	۱ / ۱/۰.۳	۱ / ۰/۹	۰/۸۵
وزن موقع تولد (گرم)	۳۲۵۵±۴۷۴*	۳۲۰۰±۴۵۶	۰/۵۴
سن حاملگی در موقع زایمان (هفته)	۳۹/۰±۱/۰	†(۲۱۵۰-۴۳۵۰)	۰/۵۴
آپگار دقیقه ۵	۹±۱	۲۸/۸±۱/۳	۱
تعداد سابقه‌ی زردی نیازمند به درمان (درصد)	۷ (۱۲/۷)	۹±۱	۱
سابقه‌ی بستری در NICU	.	۱۰ (۱۴/۵)	۰/۲۵
میانگین مدت تغذیه با شیرمادر (ماه)	۱۵/۵±۸/۵	۲(۴/۲)	۰/۳۶
وزن (کیلوگرم)	۳۳/۵±۱۲/۱	۱۶/۰±۸/۴	۰/۸۵
قد (سانتی‌متر)	۱۳۵/۸±۱۰/۴	۳۳/۸±۸/۰/۷	۰/۳۹
سن در زمان بررسی (سال)	۹/۵±۱/۴	۱۳۶/۹±۶/۳	۰/۷
تعداد فرزندان اول (درصد)	۱۹(۳۴/۵)	۹/۴±۰/۱	۰/۰۳
تعداد سالهای تحصیل پدر (سال)	۱۲/۸±۴/۹	۳۸(۵۵/۱)	۰/۳۳
تعداد سالهای تحصیل کودک (سال)	۳/۷±۱/۵	۱۱/۹±۳/۷	۰/۵۲
فاصله با حاملگی قبلی (ماه)	۳۹±۳۷	۳/۵±۰/۵	۰/۰۶
مرحله‌ی بلوغ		۳۷±۲۷	۰/۴۴
مرحله‌ی ۱ بلوغ (درصد)	۷۴/۵	۷۳/۹	-
مرحله‌ی ۲ بلوغ (درصد)	۲۰	۲۰/۳	-
مرحله‌ی ۳ بلوغ (درصد)	۱/۸	۵/۸	-
مرحله‌ی ۴ بلوغ (درصد)	۱/۸	.	-
مرحله‌ی ۵ بلوغ (درصد)	۱/۸	.	-

*میانگین ± انحراف معیار؛ † اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده‌ی دامنه هستند.

جدول ۳- عملکرد تیروئید در کودکان دو گروه مورد و شاهد

متغیر	کودکان مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان	کودکان گروه شاهد	مقدار P
TSH سرم (میلی واحد بین‌المللی بر لیتر)	۲/۵±۲/۶*	۲/۰±۲/۱	.۹
T4 سرم (میکروگرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱/۲±۲/۲	۱۱/۲±۲/۰۷	.۹۷
T3 سرم (نانوگرم در صد لیتر)	۲۳۰±۵۱	۲۴۴±۵۱	.۱۲
(%) T3RU	۲۹/۸±۱/۴	۲۹/۷±۱/۳	.۸۷
(%) Anti TPO≥75 (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)	۲/۶	۲/۹	۱
(%) Anti Tg≥150 (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)	۱/۸	۱/۴	۱
واحد ید ادرار (میکروگرم در صد میلی‌لیتر)	۱۳/۰۵	†(۸/۷۲-۱۹/۳۷) ۱۱/۸	.۹

* میانگین ± انحراف معیار؛ † اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده‌ی چارک‌های اول و سوم هستند.

گروه شاهد $117 \pm 12/54$ ، $p=0/054$). در آنالیز رگرسیون انجام شده برای بررسی تأثیر عوامل مختلف بر تغییر بهره‌ی هوشی کلی به میزان یک انحراف معیار نسبت به میانگین بهره‌ی هوشی کلی گروه شاهد، در مطالعه‌ی ما، فقط تغذیه با شیر مادر حداقل به مدت ۱ سال تأثیر مشخصی بر تغییر بهره‌ی هوشی داشت ($OR=4/93$, $P=0/02$) و سایر عوامل شامل سن مادر در موقع زایمان، مثبت بودن TPOAb در دوران پس از زایمان، ابلا مادر به تیروئیدیت پس از زایمان، نمره‌ی هالینگرهد و غیره بر تغییر بهره‌ی هوشی تأثیری نداشت (جدول ۵).

در مطالعه‌ی اخیر ارتباط خطی بین درجه‌ی تحصیلات مادر و میزان بهره‌ی هوشی کودک وجود داشت. همبستگی مشاهده شده بین بهره‌ی هوشی کلی و درجه‌ی تحصیلات مادر در کل نمونه‌ها معنی‌دار بود ($R=0/45$ و $P<0/001$) و این همبستگی به تفکیک در گروه مورد ($R=0/34$ و $P=0/01$) و در گروه شاهد ($R=0/53$ و $P<0/01$) بود که تفاوتی از این نظر بین دو گروه مشاهده نشد. در آنالیز رگرسیون انجام شده به ازای هر یک درجه افزایش تحصیلات مادر، $4/6$ نمره‌ی بهره‌ی هوشی کودک افزایش یافت ($R=0/121$).

یافته‌های آزمون‌های بررسی عملکرد شناختی کودکان در جدول ۴ نشان داده شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر عملکرد شناختی براساس آزمون‌های انجام شده بین دو گروه یافت نگردید.

همچنین، با توجه به تأثیر TPOAb بر عملکرد تیروئید مادر و جنین، کودکان مورد مطالعه بدون توجه به ابتلای مادر به تیروئیدیت پس از زایمان در دو گروه کودکان مادران با TPOAb+ در دوران پس از زایمان به عنوان گروه مورد و کودکان مادران با TPOAb منفی به عنوان گروه شاهد، از نظر آزمون‌های عملکرد شناختی مقایسه شدند و هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه یافت نشد. (بهره‌ی هوشی کلی در گروه مورد 115 ± 12 و در گروه شاهد $114 \pm 9/8$, $p=0/88$).

همچنین، کودکان مادران با سابقه‌ی ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان و TPOAb+ در دوران پس از زایمان با کودکان مادران با سابقه‌ی عملکرد طبیعی تیروئید و TPOAb منفی در دوران پس از زایمان از نظر عملکرد شناختی مقایسه شدند و هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (بهره‌ی هوشی کلی در گروه مورد $115 \pm 10/13$ و در

جدول ۴- وضعیت بهره‌ی هوشی و عملکرد شناختی در کودکان مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان در مقایسه با کودکان مادران گروه شاهد

آزمون	گروه مورد (تعداد ۵۵)	گروه شاهد (تعداد ۶۹)	مقدار P
آزمون وکسلر			
بهره‌ی هوشی کلی	115 ± 10	116 ± 12	*($10.4 - 12.8$)
بهره‌ی هوشی عملکردی	$\dagger 113 \pm 11$	116 ± 12	.۲
بهره‌ی هوشی کلامی	113 ± 12	113 ± 13	.۹
قدر مطلق تفاوت بهره‌ی هوشی عملکردی و کلامی	10.7 ± 6.8	9.6 ± 8	.۴
آزمون CPT			
Omission errors	$3/5 \pm 2/8$	4 ± 3	.۳
Commission errors	$13/2 \pm 13/9$	$13/0 \pm 15/1$.۹
CPT score $\geq 8\%$	$14/8 \pm 12/6$	$16/8 \pm 12/6$.۲
MRT	0.8 ± 0.13	0.77 ± 0.12	.۳
(%) MRT > 0.9	$47/6$	$52/4$.۸
پاسخ درست	$86/2 \pm 11/5$	$81/8 \pm 13/8$.۹۵
آزمون ویسکانسین			
پاسخ صحیح	$38/5 \pm 10/2$	$39/2 \pm 9/7$.۲
پاسخ در جا زده	$18/3 \pm 12/1$	$16/1 \pm 10/7$.۲
طبقات کامل شده-۶	$2/4 \pm 1/2$	$2/3 \pm 1/2$.۷
پاسخ مفهومی	$31 \pm 13/2$	$31/7 \pm 12/9$.۹
آزمون MVPT پاسخ صحیح	32 ± 4	32 ± 3	.۹
آزمون SOC تعداد مسایل حل شده در حداقل حرکت	$6/73 \pm 1/75$	$6/36 \pm 1/81$.۲۵
آزمون PRM تأخیر (میلی ثانیه)	2816 ± 720	2785 ± 729	.۸۱
تعداد پاسخهای صحیح	$21/0 \pm 2/3$	$20/2 \pm 2/2$.۰۸
درصد پاسخهای صحیح	$87/4 \pm 9/7$	$84/4 \pm 9/4$.۰۸
آزمون SWM خطای بین گروهی	$50/8 \pm 18/7$	$53/5 \pm 19/2$.۴۱
خطای درون گروهی	$4/5 \pm 5/9$	$5/2 \pm 7/1$.۰۵۷
خطای تکرار	$2/7 \pm 3/8$	$2/2 \pm 4/6$.۰۵۷
خطای کل	$52/5 \pm 19/2$	$55/5 \pm 20/5$.۰۴۰
استراتژی	$37/5 \pm 4/5$	$38/0 \pm 4/3$.۰۲۹

* اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده دامنه هستند؛ \ddagger میانگین \pm انحراف معیار

جدول ۵- آنالیز رگرسیون تأثیر عوامل مختلف بر بهره‌ی هوشی کودک

متغیر	OR	فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪	مقدار P
سن مادر در موقع زایمان	۱/۱۰	۰/۹۴-۱/۲۹	۰/۲
TPO مادر در دوران پس از زایمان	۰/۸۹	۰/۲۳-۳/۴۸	۰/۸۷
جنس کودک	۰/۸۴	۰/۲۵-۲/۸۶	۰/۷۹
درجه‌ی تحصیلات مادر	۰/۸۱	۰/۳۰-۲/۱۶	۰/۶۷
شاغل بودن مادر	۰/۰۴	۰/۰۰۲-۱/۵۶	۰/۰۸
درجه‌ی تحصیلات پدر	۱/۶۳	۰/۵۱-۵/۱۹	۰/۴۰
تغذیه با شیر مادر حداقل ۱ سال	۴/۹۳	۱/۲۷-۱۹/۱	۰/۰۲
نموده‌ی هالگینزهد	۱/۱۱	۰/۹۳-۱/۳۲	۰/۲۳
ابتلای مادر به تیروئیدیت پس از زایمان	۱/۱۴	۰/۲۸-۴/۵۵	۰/۸۵

TpoAb در دوران بارداری و پس از زایمان و نیز تیروئیدیت پس از زایمان با عملکرد تیروئید و بهره هوشی کودکان انجام شده است. در بررسی به عمل آمده در منابع مختلف، فقط یک مطالعه که توسط ویکتور پاپ و همکاران با حجم نمونه‌ی کم و با هدف بررسی ارتباط بین TPOAb(+) در دوران بارداری با عملکرد شناختی کودکان انجام شده است، یافته شد. در آن مطالعه، پاپ و همکاران تا ۲۹۳ زن را از نظر ابتلا به تیروئیدیت پس از زایمان تا ۳۴ هفته پس از زایمان به فواصل ۶ هفته پیگیری نمودند و پس از ۵ سال، کودکان این مادران از نظر تکامل شناختی به وسیله‌ی آزمون مقیاس مکارتری برای توانایی‌های کودکان (MSCA) ارزیابی شدند. ۱۸ کودک متولد شده از مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان توسط آزمون‌های روانشناسی فوق از نظر تکاملی با ۲۱۲ کودک متولد شده از مادران با عملکرد طبیعی تیروئید در دوران پس از زایمان مقایسه شدند. یافته‌های حاصل نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار از نظر تکامل شناختی بین دو گروه بود (104 ± 16 در گروه مورد در مقایسه با 104 ± 15 در گروه شاهد $P=0.52$). در مطالعه‌ی حاضر نیز عملکرد شناختی و بهره‌ی هوشی کودکان از جنبه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که بین میزان بهره‌ی هوشی، کلامی و عملکردی و همچنین میزان توجه مداوم و یافته‌های سایر آزمون‌های عملکرد شناختی در کودکان مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان (۵۵ نفر) در مقایسه با کودکان مادران با عملکرد طبیعی تیروئید در دوران پس از زایمان (۶۹ نفر) تفاوت معنی‌دار وجود ندارد (115 ± 10 در گروه مورد در مقایسه با 116 ± 12 در گروه شاهد و

بحث

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان بروز تیروئیدیت پس از زایمان در مادر با عملکرد شناختی و عملکرد تیروئید در فرزند حاصل از همان بارداری انجام شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که عملکرد تیروئید، فراوانی گواتر، عملکرد شناختی و میزان بهره‌ی هوشی در کودکان مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان در سنین مدرسه (۶ تا ۱۳ ساله) مشابه کودکان گروه شاهد است.

باید به خاطر داشت که حداقل ۱۰٪ زنان در سنین باروری TPOAb(+) دارند و احتمال مثبت بودن این آنتی‌بادی در دوران بارداری در مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان بسیار بالاتر است. تعیین این مطلب که آیا مثبت بودن TPOAb در مادر در دوران بارداری و شیردهی و همچنین ابتلا مادر به تیروئیدیت پس از زایمان می‌تواند تکامل شناختی کودک را دچار اختلال نماید از اهمیت بالایی برخوردار است؛ چرا که در صورت تأیید این مطلب، ایجاد برنامه‌های غربالگری با هدف شناسایی مادران با TPOAb(+) در دوران بارداری و شیردهی و درمان آن‌ها ضرورت می‌یابد. اگرچه در مطالعه‌های مختلف، یافته‌های مشابهی در خصوص ارتباط بین کمبود ید در دوران بارداری و کاهش تکامل شناختی شیرخوار به دست آمده است و نشان داده شده که کمکاری تیروئید مادر در دوران بارداری و کمکاری تیروئید نوزاد (حتی پس از درمان جایگزینی کافی با لووتیروكسین) با کاهش تکامل شناختی کودکان مرتبط است، مطالعه‌های کمی در خصوص ارتباط

شناختی کودکان (در سنین مدرسه) و همچنین فقدان تفاوت در عملکرد تیروئید و تیتر TPOAb در کودکان مادران با TPOAb مثبت در دوران پس از زایمان با یا بدون ابلا به تیروئیدیت پس از زایمان نسبت به کودکان مادران با TPOAb منفی می‌تواند مؤید این مطلب باشد که انتقال TPOAb از طریق جفت و یا شیر مادر برای ایجاد اختلال عملکرد تیروئید در جنین و کودک و در نتیجه تأثیر بر عملکرد شناختی او کافی نیست. از طرفی این یافته‌ها بیانگر این مطلب است که خودایمنی تیروئید در دوران بارداری در مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان آنقدر شدید نیست که موجب اختلال در عملکرد تیروئید مادر و در نتیجه اختلال عملکرد شناختی در کودک شود.

در تحلیل یافته‌های این مطالعه باید به محدودیت‌های آن نیز توجه نمود: ۱) در مطالعه‌ی حاضر تعیین حجم نمونه برای بررسی تفاوت در میزان بهره هوشی براساس آزمون وکسلر بوده است و این امکان وجود دارد که این تعداد نمونه برای یافتن تفاوت در عملکرد تیروئید و همچنین کشف تفاوت‌های جزئی‌تر در عملکرد شناختی کودکان مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان نسبت به گروه شاهد کافی نباشد. ۲) با توجه به عدم اطلاع از تیتر TPOAb مادران در دوران بارداری (ابتدا و اواخر بارداری) بررسی ارتباط بین مثبت بودن TPOAb در سرم مادر در دوران بارداری با بهره‌ی هوشی و عملکرد تیروئید کودک امکان‌پذیر نبود. ۳) عدم اطلاع دقیق از وضعیت عملکرد تیروئید کودکان، در بدء تولد کودکان بررسی تأثیر احتمالی اختلال‌های گذرای تیروئیدی بر عملکرد شناختی آن‌ها را محدود می‌سازد. ۴) در این مطالعه برای بررسی وضعیت اقتصادی - اجتماعی خانواده از شاخص هالینگزهد استفاده شد که اگرچه شاخص معنبری است، تاکنون در ایران اعتباربخشی نشده است. این مطالعه همچنین دارای نقاط قوتی نیز می‌باشد: اول اینکه این مطالعه اولین بررسی انجام شده در کودکان سنین مدرسه و به دنیا آمده از مادران مبتلا به تیروئیدیت پس از زایمان می‌باشد که با توجه خاص به تأثیر احتمالی هورمون‌های تیروئید بر تکامل مناطق مختلف آناتومیک مغز، عملکرد شناختی کودکان را از جهات مختلف مورد بررسی قرار داده است. از سوی دیگر در این مطالعه بسیاری از عوامل مخدوش‌کننده که می‌توانند بر بهره‌ی هوشی و عملکرد شناختی کودک مؤثر باشند در دو گروه مورد مطالعه بررسی و یکسان‌سازی شدند تا بتوان تأثیر متغیر مستقل

(P=۰/۵۴). بنابراین یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی پاپ و همکاران همخوانی دارد. همچنین، در مطالعه‌ی ویکتور پاپ و همکاران ۱۹۸ کودک متولد شده از مادران با (+) TPOAb با ۱۹۸ در دوران پس از زایمان (بدون در نظر گرفتن ابلا به تیروئیدیت پس از زایمان) از نظر تکامل به وسیله‌ی آزمون MSCA در سنین قبل از مدرسه مقایسه شدند. آن مطالعه نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری از نظر تکامل در حوزه‌های شناختی، عملکردی و حرکتی کودک بین دو گروه وجود دارد (عملکردی: ۵۴/۳±۸/۸ در مقایسه با ۵۷/۳±۷/۸ P=۰/۰۵، شناختی: ۹۸±۱۰/۳ در مقایسه با ۱۰۴/۱±۱۲/۴ P=۰/۰۵، حرکتی: ۴۷/۸±۱۰/۱ در مقایسه با ۵۲/۲±۱۹/۲ P=۰/۰۴) در حالی‌که بین دو گروه از نظر تکامل از جنبه‌های کلامی، کمی و حافظه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در مقایسه‌ی به عمل آمده در بررسی حاضر، در میان کودکان مادران با (+) TPOAb در دوران پس از زایمان با کودکان مادران با (-) TPOAb (بدون در نظر گرفتن ابلا به تیروئیدیت پس از زایمان) هیچ تفاوتی در میزان بهره‌ی هوشی و عملکرد شناختی کودکان از جهات مختلف یافت نشد (بهره‌ی هوشی کلی در ۱۱۴±۹/۸ در گروه موردن در مقایسه با ۱۱۵±۱۲ در گروه شاهد و P=۰/۰۸). تفاوت به دست آمده در دو مطالعه می‌تواند ناشی از موارد زیر باشد: اول، میانگین سن کودکان مورد بررسی در این مطالعه ۹/۴±۰/۹ سال و در مطالعه پاپ ۴/۸±۰/۳ سال بود. دوم، اگرچه هدف هر دو مطالعه بررسی عملکرد شناختی و بهره هوشی کودکان بود، آزمون‌های روانشناسی مورد استفاده در دو مطالعه متفاوت بودند. سوم، تفاوت‌های نژادی در این یافته‌ها می‌تواند تاثیرگذار باشد، از طرف دیگر سایر عوامل مؤثر بر بهره‌ی هوشی و عملکرد شناختی کودکان به ویژه تحصیلات پدر و مادر و وضعیت اجتماعی - اقتصادی خانواده در مطالعه‌ی پاپ و همکاران لحاظ نشد در حالی‌که در مطالعه‌ی حاضر میانگین سنتوات تحصیل والدین و شاخص هالینگزهد به عنوان معیار وضعیت اجتماعی - اقتصادی خانواده در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشتند. بنابراین این احتمال وجود دارد که نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی پاپ ناشی از تأثیر این عوامل مخدوش‌کننده بر بهره‌ی هوشی کودکان باشد.

با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، فقدان تفاوت واضح بالینی و آماری در میزان بهره‌ی هوشی و عملکرد

به طور کلی، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ابتلای مادر به تیروئیدیت پس از زایمان و همچنین مثبت بودن TPOAb مادر در دوران پس از زایمان بر عملکرد شناختی، بهره‌ی هوشی و عملکرد تیروئید کودکان حاصل از همان بارداری تأثیری نداشت.

موردنظر را بر بهره‌ی هوشی و عملکرد شناختی کودک به صورت دقیق بررسی کرد. با این وجود طراحی مطالعه‌های جدید با حجم نمونه‌ی بالاتر و کنترل مادران از شروع بارداری تا یکسال پس از زایمان از نظر عملکرد تیروئید و بیماری خودایمنی تیروئید و تأثیر آن بر عملکرد شناختی کودک حاصل از آن بارداری توصیه می‌شود.

References

- Osama M, Ahmed, A.W. El-Gareib, A.M. Eh-bakry, S.M. Abd El-Tawab, R.G. Ahmed. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int. J. Devl Neuroscience* 2007; 26:147-209.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is Neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hyothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-87.
- Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4042-7
- Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 397-401
- Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 303-16
- Brian M, Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1283-92
- Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Post partum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in area with mild to moderate iodine deficiency: Is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3191-8.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999; 341: 549-55
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-91
- Poppe K and Glinoer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human reproduction update* 2003; 9: 149-61
- Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 559-64
- Roti E, Emerson CH. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 3-5
- Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-6.
- Groth G, Marnath, editors. Goldstein G, Hersen M. *Handbook of psychological assessment*. Second edition. USA: John Wiley and Sons; 1999.
- Kooistra L, Laane C, Vulsmma T, Schellekens JM, Van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124: 903-9.

Original Article

Effects of Maternal Postpartum Thyroiditis on Thyroid Function, Intelligence Quotient and Cognitive Development of Their Offspring

Niroomand M, Tehranidoost M, Tohidi M, Zargari Nejad Gh, Azizi F
Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University (M.C.) Tehran, I.R.Iran
e-mail: mahtabniroomand@yahoo.com

Abstract

Introduction: The effect of thyroid hormones on all stages of the development of central nervous system has been documented in different studies. Postpartum thyroiditis (PPT) is associated with high titers of TPO-Ab during pregnancy. Thyroid autoimmunity in pregnancy results in reduction of serum free thyroxin level, even in the presence of normal thyroid function. This study was conducted to evaluate the effect of PPT on the thyroid function and cognitive development of the offspring. **Materials and Methods:** In this prospective cohort study, conducted between December 2007 and March 2008, children born to mothers who had developed postpartum thyroiditis after delivery and those mothers who had not, were included in this study. Blood and urine samples were obtained from all children and blood samples were drawn from their mothers. All children underwent 7 cognitive tests in a clinical psychology laboratory. **Results:** We enrolled 124 children for the study, 55 cases (children of mothers with PPT) and 69 controls (children of mothers without PPT). Average age of cases was 9.5 ± 1.4 and in controls was 9.4 ± 0.1 ($P=0.2$). No difference was noted between the two groups for baseline characteristics which might have affected their neurodevelopment. Mean scores for total IQ, performance IQ, and verbal IQ in cases and controls were as follows: 115 ± 10 vs. 116 ± 12 , 113 ± 11 vs. 116 ± 12 , and 113 ± 12 vs. 113 ± 13 , respectively ($P=0.5$). There was no difference between the results of the other tests (CPT, WCST, PRM Test, SWM Test, MFVP Test, SOC) in the two groups. No difference was noted between the thyroid function of the two groups. **Conclusion:** Prevalence of goiter, thyroid function, cognitive development, and intelligence quotient of children born to mothers who later develop postpartum thyroiditis are similar to those of normal children. Postpartum thyroiditis in mother is not a threat for the newborn.

Keywords: Postpartum thyroiditis, intelligence quotient, cognitive performance