

عملکرد تیروئید و بهره هوشی کودکان مادرانی که در دوران بارداری به دلیل پرکاری تیروئید داروی متی مازول مصرف کرده اند

دکتر محمد ابراهیم خمسه*، دکتر مجید بحرینیان*، مهدی هدایتی*، دکتر فریدون عزیزی*

* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی.

خلاصه

سابقه و هدف: سلامت مصرف متی مازول در دوران بارداری مورد سوال است. آیا متی مازول تاثیر سویی بر عملکرد تیروئید و رشد عقلانی کودکانی که مادران آنها در دوران بارداری از این دارو استفاده کرده اند، ندارد؟

مواد و روشها: در این مطالعه ۲۳ کودک ۱۱-۳ ساله که مادران آنها در دوران بارداری تحت درمان با متی مازول به میزان ۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز بوده اند، از نظر عملکرد تیروئید، ید ادرار، آنتی بادیهای ضد تیروگلوبین و پراکسیداز، آزمونهای عملکرد کبد و ضریب هوشی مورد بررسی قرار گرفتند. ضریب هوشی کودکان از نقطه نظر ضریب هوشی کلامی و ضریب هوشی عملی به وسیله آزمون وکسلر ارزیابی شد و با ۳۰ کودک گروه شاهد مقایسه گردید.

یافته ها: سطح سرمی T_4 ، T_3 ، T_4 ، T_3 ، T_4 ، T_3 ، T_4 ، T_3 در تمامی کودکان طبیعی بود. میانگین سطح سرمی $T_4 = 9/7$ ، $T_3 = 147$ ng/dl. $TSH = 1/2$ μ g/dl و T_4 کمتر از 6 μ g/dl و TSH بیشتر از 3 میلی واحد در لیتر گزارش نشد. سطح آنتی بادیهای ضد تیروئید در هر دو گروه مشابه بود. آنزیمهای کبدی و آلبومین سرم در هر دو گروه طبیعی بود. به منظور مقایسه ضرایب هوشی کلامی و عملی از آزمون Mann-whitney استفاده شد. ضریب هوشی کلی در گروه مورد 117 ± 11 و در گروه شاهد 113 ± 14 بود.

نتیجه گیری و توصیه ها: این مطالعه نشان می دهد شاخصهای رشد فیزیکی، عملکرد تیروئید و بهره هوشی کودکان ۳ تا ۱۱ ساله مادرانی که در دوران بارداری خود از داروی متی مازول جهت درمان پرکاری تیروئید خود استفاده کرده اند در حد طبیعی بوده و با گروه شاهد تفاوتی ندارد. حداکثر دوز مصرفی مادران ۲۰ میلی گرم و دوز نگهدارنده ۵ میلی گرم در روز بوده است.

واژگان کلیدی: پرکاری تیروئید، متی مازول، عملکرد تیروئید، بهره هوشی

مقدمه

جفت عبور می کنند (۵). Momotani و همکارانش ثابت کردند که از نظر شانس بروز هیپوتیروئیدی تفاوتی بین این دو دارو وجود ندارد (۶). تنها دو مطالعه تاثیر مصرف تیونامیدها در رشد عقلانی و بهره هوشی کودکان مادران مبتلا به پرکاری تیروئید را بررسی کرده است. در این دو مطالعه تعداد محدودی از مادران داروی متی مازول مصرف کرده بودند. Eisenstein (۷) بهره هوشی ۱۵ فرد چهار تا بیست ساله را که در دوران جنینی در معرض ۴۰ تا ۱۴۰ میلی گرم متی مازول در هفته بودند را بررسی کرده است.

خطر پرکاری تیروئید در دوران بارداری با مصرف داروهای گروه تیونامید، بعنوان اصلی ترین راه درمان این بیماری، کاهش یافته است (۱ و ۲). بررسی های غربالی در هیپوتیروئیدسم مادرزادی نشان می دهد که ۲۵ درصد هیپوتیروئیدسم های دوران نوزادی به دلیل مصرف داروی پروپیل تیویوراسیل در دوران بارداری است (۳). این نوع هیپوتیروئیدی معمولاً گذرا می باشد. عبور متی مازول از جفت بیش از پروپیل تیویوراسیل است (۴). اما مطالعه دیگری نشان می دهد که این دو دارو به یک میزان از

چهار سال سن داشت از آزمون گودیناف استفاده شد). آزمون های هوشی توسط یک روانپزشک انجام شد که اطلاعی از گروه مورد و شاهد نداشت. سطح سواد والدین و وضعیت اقتصادی- اجتماعی آنان در دو گروه مورد و شاهد در نظر گرفته شده و یکسان بودند. (جهت مقایسه این فاکتورها در دو گروه از معیار هولینگرهد (۱۰) استفاده شد).

سطح سرمی T_4 ، T_3 توسط رادیوایمونواسی و TSH توسط روش IRMA اندازه گیری شد. آنتی بادیهای آنتی پراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین توسط روش Immunoenzymometric و میزان ید ادرار با روش digestion اندازه گیری شد.

نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه شدند. متغیرهای پیوسته به وسیله آزمون T و بهره هوشی به وسیله آزمون Mann-whitney بین دو گروه مقایسه شدند.

یافته ها

ویژگی های کودکان گروه مورد و شاهد در جدول شماره ۱ آورده شده است. میانگین سطح سرمی T_4 ، T_3 ، T_4 ، T_3 ، ید ادرار، آنتی پراکسیداز و آنتی تیرو گلوبولین، آلبومین سرم، آلکالن فسفاتاز، ALT، AST و بیلی روبین تفاوت آماری قابل ملاحظه ای بین دو گروه نداشتند. میزان T_4 در هیچ کدام از کودکان کمتر از $6 \mu\text{g/dl}$ و TSH بیشتر از 3 mu/l نبود.

در جدول شماره ۲ نتایج بهره هوشی آورده شده است. تفاوت قابل ملاحظه‌ای میان کودکان مادران مبتلا به پرکاری تیروئید و کودکان گروه شاهد از نظر بهره هوشی کلامی، عملی و کلی وجود نداشت. زیرگروههای بهره‌های هوشی کلامی و عملی در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. نمرات این زیرگروهها که شامل اطلاعات، لغات، ریاضیات، تشابهات، درک مطلب و جمله سازی (در مورد بهره هوشی کلامی) و خانه حیوانات، تکمیل تصاویر، مازها، طراحی و مکعب‌ها (در مورد بهره هوشی عملی) می‌باشد در هر دو گروه یکسان بودند. از سوی دیگر ارتباط آماری معنی داری بین بهره هوشی کودکان و دوز اولیه متی‌مازول مصرف شده در دوران بارداری وجود نداشت. (نمودار شماره ۲)

در این مطالعه اختلافی مابین گروه مورد و گروه شاهد وجود نداشته است. Messer (۸) تاثیر دراز مدت مصرف داروهای تیونامید در دوران بارداری بر عملکرد تیروئید و بهره هوشی ۱۷ کودک را بررسی کرده است.

مطالعه حاضر جهت بررسی سلامت دراز مدت مصرف متی‌مازول در دوران بارداری در زمینه عملکرد تیروئید و کبد، رشد فیزیکی و بهره هوشی کودکان پیش دبستانی و دبستانی انجام شده است.

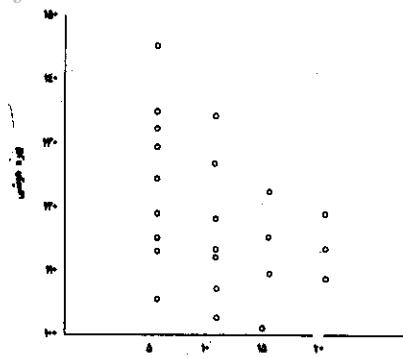
مواد و روشها

این مطالعه در تهران و مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. از ۲۳ خانم که در دوران بارداری مبتلا به پرکاری تیروئید بوده و در دوران شیردهی این دارو را مصرف نکرده اند دعوت به عمل آمد تا کودکانشان از نظر ارزیابی عملکرد تیروئید، کبد و میزان بهره هوشی مورد بررسی قرار گیرند. تمامی این خانم ها علائم پرکاری تیروئید از جمله ضعف، کاهش وزن، اضطراب، تپش قلب، گواتر منتشر، پوست نرم و مرطوب و لرزش را در دوران بارداری داشتند. آزمون های عملکرد تیروئید در آنها وجود پرکاری تیروئید را ثابت کرده و سپس تحت درمان با متی‌مازول با دوزهای ۱۰ (۷ مورد)، ۱۵ (۴ مورد) و ۲۰ میلی‌گرم (۳ مورد) قرار گرفتند. پس از یک تا دو ماه دوز نگهدارنده ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم برای آنها انتخاب شد. ۹ مورد نیز قبل از بارداری تشخیص داده شده و تحت درمان با دوز ۵ میلی‌گرم در تمام طول مدت بارداری بودند.

در این مطالعه ۲۳ کودک ۳ تا ۱۱ ساله از گروه مادرانی که پرکاری تیروئید داشتند بررسی و با ۳۰ کودک گروه شاهد مقایسه شدند. نوع زایمان و عوارض احتمالی آن و روند رشد فیزیکی کودکان بررسی شد. معاینه بالینی شامل قد، وزن، معاینه عمومی در مورد تمام کودکان انجام شد. نمونه خون جهت آزمون های تیروئید، آنتی بادیهای تیروئید و آزمون های کبدی گرفته شده و نمونه ادرار برای اندازه گیری میزان ید ادرار جمع آوری شد. بهره هوشی کودکان توسط آزمون وکسلر ارزیابی شد (۹). این آزمون شامل بررسی بهره هوشی کلامی، عملی و کلی است و شامل یازده مورد است. (تنها در مورد یک کودک که کمتر از

جدول ۱- ویژگی‌ها و آزمون عملکرد تیروئید و کبد، ید ادرار و آنتی‌بادیهای تیروئید در گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	کودکان مبتلا به پرکاری تیروئید (۲۳ نفر)	گروه شاهد (۳۰ نفر)
سن در زمان انجام مطالعه	۵/۶±۱/۹	۵/۶±۲/۰
جنس	۱۶ زن / ۷ مرد	۱۹ زن / ۱۱ مرد
قد (سانتی متر)	۱۱۳±۱۱	۱۱۱±۱۳
وزن (کیلوگرم)	۱۸±۵/۲	۱۹/۷±۷/۹
T _۴ (μ/dl)	۹/۷±۲/۲	۹/۵±۲/۰
T _۳ (ng/dl)	۱۴۷±۲۳	۱۴۷±۴۰
TSH (mu/l)	۱/۲۵±۰/۵	۱/۴۵±۰/۶
T _۳ RU (درصد)	۲۸/۳±۲/۲	۲۸/۷±۱/۲
ید ادرار (μg/dl)	۲۲/۳±۱۱/۷	۲۰/۵±۸/۵
آنتی تیروگلوبین (u/ml)	۵۲/۴±۴۱/۵	۶۲/۶±۵۰/۰
آنتی پراکسیداز (u/ml)	۳۲/۹±۳۱/۱	۴۳/۶±۳۷/۱
آلبومین (g/dl)	۴/۹±۰/۳	۴/۸±۰/۲
آلکال فوسفاتاز (u/l)	۶۷۸±۲۲۳	۷۰۱±۲۲۷
AST (u/l)	۱۶/۲±۸/۷	۱۷/۴±۹/۵
ALT (u/l)	۱۵/۳±۵/۲	۱۶/۷±۸/۸
بیلی روبین (mg/dl)	۰/۶۷±۰/۳	۰/۸۳±۰/۳



نمودار ۲- ارتباط بهره هوشی در کودکان مادرانی که در دوران بارداری مبتلا به پرکاری تیروئید بوده و متی‌مازول دریافت کرده‌اند با دوز اولیه مصرف دارو و سن زمان بارداری.

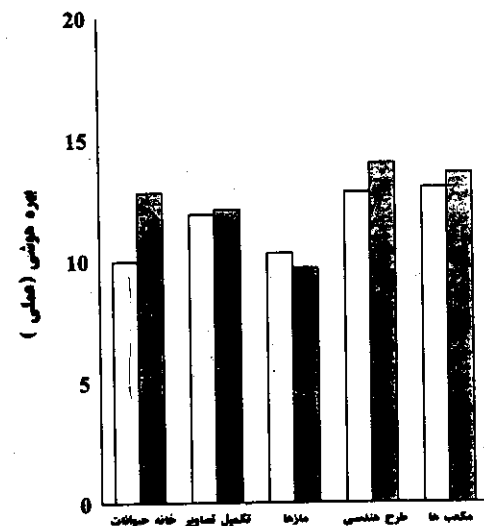
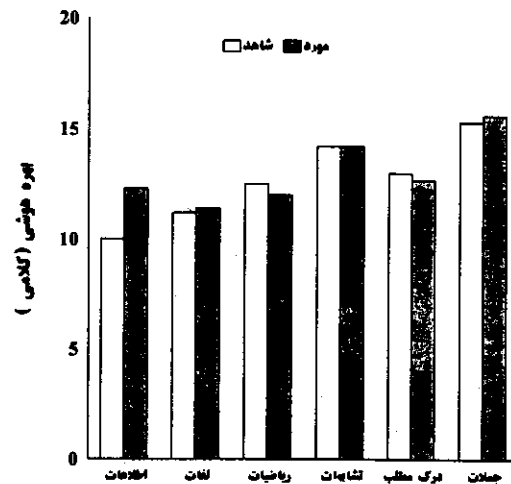
جدول ۲- مقایسه میانگین بهره هوشی در کودکان مادران مبتلا به پرکاری تیروئید و گروه شاهد

گروه شاهد (n=۳۰)	کودکان مادران مبتلا به پرکاری تیروئید (n=۲۳)	آزمون بهره هوشی
۱۱۴+۱۵	۱۱۶+۱۵	بهره هوشی کلامی
۱۱۱+۱۴	۱۱۷+۱۰	بهره هوشی عملی
۱۱۰+۱۴	۱۱۸+۱۲	بهره هوشی کلی

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف متی‌مازول به میزان ۵ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز در دوران بارداری موجب اختلال عملکرد تیروئید و کبد کودکان در سنین قبل و بعد از دبستان نمی‌شود و این کودکان از نظر رشد فیزیکی و عقلی نسبت به گروه هم سن و هم جنس یکسان هستند.

در دوران جنینی هورمون‌های تیروئید تاثیر به سزایی در رشد مغز و عملکرد آن پس از تولد دارند. تولید و مهاجرت سول‌های عصبی، تشکیل دندریت و آکسون، ایجاد میلین، برقراری سیناپس‌ها و تنظیم نوروترانسمیتورها وابسته به حضور هورمون‌های تیروئید است (۱۱ و ۱۲). بنابراین در صورت بروز نقص در این سیستم هورمونی پس از نیمه حاملگی تا چند سال اول پس از تولد ارتباط عصبی دچار مشکل شده و فرایندهای مغزی و هوشی دچار اختلال می‌شوند. کودکان مادرانی که هیپوتیروئیدی درمان نشده در حین بارداری داشته‌اند اختلال‌های مهمی در رشد عقلی - روانی دارند (۱۳). (مشابه این اختلال‌ها در کودکانی که هیپوتیروئیدی مادرزادی داشته و در دو ماه اول پس از تولد درمان شده‌اند نیز دیده می‌شود (۱۴) همچنین در نواحی کمبود ید، بالا بودن گذرای سطح TSH در دوره نوزادی



نمودار ۱- نمرات هر یک از آزمون‌های وکسلر در ۲۳ کودک ۱۱-۳ ساله که مادران آنها در دوران بارداری متی‌مازول دریافت می‌کردند در مقایسه با گروه شاهد.

عملی و کلی دیده نشد (از این تعداد ۱۵ مورد متی‌مازول را مصرف کرده بودند) (۷). Messer و همکارانش تاثیر دراز مدت مصرف داروهای آنتی تیروئید در دوران بارداری را بر رشد عقلانی کودکان مطالعه کردند. در این مطالعه نیز تفاوتی بین گروه مورد ۱۷ نفر و گروه شاهد از نظر بهره هوشی دیده نشد (۸). مطالعه حاضر نشان می‌دهد که رشد فیزیکی، عملکرد تیروئید و کبد و بهره‌دهی هوشی کودکان ۳ تا ۱۱ ساله مادرانی که در دوران بارداری متی‌مازول دریافت کرده‌اند با گروه شاهد یکسان است. به هر حال به دلیل تعداد محدود نمونه نمی‌توان با قاطعیت بیان کرد که واقعا بین دو گروه تفاوتی وجود ندارد. نکته قابل توجه این است که بهره‌دهی هوشی کودکان گروه مورد در حد طبیعی کودکان سنین دبستان شهر تهران است که قبلا در مطالعه دیگری بهره‌دهی آنها سنجیده شده بوده (۱۹). همانطور که در مطالعه قبلی ما در مورد سلامت دراز مدت مصرف متی‌مازول در دوران شیردهی نشان داده شد، (۲۰) مصرف متی‌مازول در دوران بارداری موجب اختلال عملکرد تیروئید، کبد و بهره‌دهی هوشی کودکان این مادران نمی‌شود.

تاثیرات سویی بر بهره‌دهی هوشی کودکان داشته است (۱۶ و ۱۵). عبور داروی پروپیل تیویوراسیل از جفت ناچیز است و این امر به علت اتصال زیاد این دارو به پروتئین‌های سرم است (۱۷). بر خلاف پروپیل تیویوراسیل، متی‌مازول به پروتئین‌های سرم متصل نمی‌شود (۱۸). به هر حال Mortimer (۵) نشان داده است که این دو دارو به مقدار مساوی از جفت انسان عبور می‌کنند. آیا پروپیل تیویوراسیل نسبت به متی‌مازول خطر کمتری برای ایجاد هیپوتیروئیدی در جنین دارد؟ Momotani (۶) عملکرد تیروئید نوزادان مادرانی که در دوران بارداری پروپیل تیویوراسیل یا متی‌مازول دریافت می‌کردند را مقایسه کرد و نتیجه گرفت تفاوتی بین دو گروه وجود ندارد. شاید علت این باشد که داروها در دوزهای منقسم مصرف می‌شوند.

در مورد قابلیت عقلانی و بهره‌دهی هوشی کودکانی که در دوران جنینی تحت تاثیر متی‌مازول قرار گرفته‌اند، مطالعات محدودی انجام شده است. Eisenstein بهره‌دهی هوشی ۳۱ فرد ۲۳-۴ ساله که مادران آنها در زمان بارداری داروهای آنتی تیروئید مصرف کرده بودند را بررسی کرد. در این مطالعه تفاوتی بین افراد و گروه شاهد از نظر بهره‌دهی کلامی و

REFERENCES

- 1- Beck's GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy . *Med Clin North Am* 1991; 75:121-50.
- 2- Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al . A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy . *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:90-5.
- 3- Dussault JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism . *Clin Lab Med* 1993; 13:645-42.
- 4- Marchant B, Brownlie BEW, Hart DM, et al . The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole . *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 45:1187-93.
- 5- Mortimer RH, Cannel GR, Addison RS, et al. MMI and PTU equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 82:3099-102.
- 6- Momotani N, Yoshimura J, Ishikawa N, et al. Effect of PTU and MMI on fetal thyroid status in mothers with Graves, hyperthyroidism . *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3633-36.
- 7- Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, et al. Intellectual capacity of subjects exposed to MMI or PTU in utero . *Euro J Pediatr* 1992; 151:558-9.
- 8- Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, et al . Antithyroid drug treatment of Graves, disease in pregnancy . *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123:311-6.
- 9- Wechsler D. Manual for Wechsler preschool and primary school of intelligence (WPPSI) . 1997 . New York : Psychological Corporation.
- 10- Hollingshead AB . Two factor index of position . 1965; New Haven, CT. Yale University.

- 11- Legrand J. Effects of thyroid hormones on central nervous system development . In : Yanat J ed . *Neurobehavioural Teratology* . Amsterdam : Elsevier 1984; 331-63.
- 12- Rozanov CB, Dratman MB. Immunohistochemical mapping of brain triiodothyronine reveals prominent localization in central noradrenergic system . *Neuroscience* 1996; 74:897-915.
- 13- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WD, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child. *N Eng J Med* 1999;341:549-55.
- 14- Rovet JF. Congenital hypothyroidism: Long-term outcome. *Thyroid* 1999;9:741-8.
- 15- Calaciura F, Mendorla F, Distefano M, et al. Childhood IQ measurement in infants with transient hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995;43:473-7.
- 16- Azizi F, Afkhami M, Sarshar A, et al. Childhood IQ measurement in infants on intellectual quotient and psychomotor performance. *Int J Vit Nut Res* 2001;71:70-73.
- 17- Kampmann JP, Hansen JEM. Serum protein binding of propylthiouracil. *Br J Clin Pharmacol* 1973;16:549-52.
- 18- Cooper DS, Bode HH, Nath B, et al. Methimazole pharmacology in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:473-79.
- 19- Azizi F, Kalani H, Kimiagar M, et al. Physical, neuromotor and intellectual impairment in non-cretinous schoolchildren with iodine deficiency. *Int J Vit Nutr Res* 1994 ;65 :199-205.
- 20- Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, et al. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3233-8.