

Impact of maternal subclinical hypothyroidism on the neurocognitive development of children; a systematic review

Fahimeh Ramezani Tehrani¹, Sima Nazarpour^{2,3}, Fereidoun Azizi⁴

¹ Professor, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4609-065X.

² Assistant Professor, Department of Midwifery, Faculty of Medical Sciences, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. (Corresponding Author), Tel: 021 -22 43 25 00, Email: snazarpour@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-7972-2513.

³ Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴ Professor, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: azizi@endocrine.ac.ir. ORCID ID: 0000-0002-6470-2517.

ABSTRACT

Background and Aim: Thyroid hormones play an important role in the development and maturation of the central nervous system before and after birth. There is not enough scientific evidence about the effect of subclinical hypothyroidism on neurocognitive development in offsprings. This systematic review was conducted to assess the effect of maternal subclinical hypothyroidism on the neurocognitive development of children.

Materials and Methods: In this systematic review, the PubMed, Web of Science and Scopus data bases as well as SID, Irandoc, and Magiran (Persian databases) were searched for the English and Persian related articles using appropriate keywords. In the current systematic review, of 411 records obtained through primary searching, 9 eligible cohort studies were evaluated. The quality of articles was assessed using the Newcastle-Ottawa scale.

Results: Different studies have used different scales to evaluate the neurodevelopment of offsprings with different age ranges at the time of assessment. The results of 5 of the 9 selected studies indicated a lower IQ and neurodevelopment scores in the children born to mothers with subclinical hypothyroidism than in those born to euthyroid mothers. In four studies, there was no difference in neurodevelopment scores in the offsprings between the two groups.

Conclusions: There is no consensus about the impact of maternal subclinical hypothyroidism on neonatal neurodevelopment. Considering the limitations of the current methods for assessment of neurocognitive development of children, use of new biochemical parameters for precise and early evaluation of neurocognitive development in offsprings should be taken into consideration.

Keywords: Subclinical Hypothyroidism, Pregnancy, Neurocognitive, Development, Children, Systematic Review

Received: Sep 18, 2019

Accepted: Jan 19, 2020

How to cite the article: Fahimeh Ramezani Tehrani, Sima Nazarpour, Fereidoun Azizi. Impact of maternal subclinical hypothyroidism on the neurocognitive development of children; a systematic review. *SJKU* 2021;26(2):41-56.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر بر تکامل عصبی شناختی کودکان، مرور سیستماتیک

فهیمة رضانی تهرانی^۱، سیما نظرپور^۲، فریدون عزیزی^۳

۱. استاد، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۶۰۹-۰۶۵X
۲. استادیار، گروه مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین- پیشوا، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)، پست الکترونیک: snazarpour@gmail.com، تلفن ثابت: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۷۹۷۲-۲۵۱۳
۳. مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استاد، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۶۴۷۰-۲۵۱۷

چکیده

زمینه و هدف: هورمون‌های تیروئید اثر مهمی در تکامل و بلوغ سیستم عصبی مرکزی قبل و بعد از تولد دارند. شواهد علمی کافی مبنی بر تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی بر تکامل عصبی کودکان وجود ندارد. بررسی سیستماتیک حاضر با هدف تعیین تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر بر تکامل عصبی شناختی کودکان انجام گردید.

روش بررسی: در این بررسی مروری پایگاه‌های PubMed، Web of Science و Scopus و نیز پایگاه‌های فارسی SID، Magiran و Irandoc، با کلمات کلیدی مناسب برای مقاله مرتبط انگلیسی و فارسی جستجو شدند. در این بررسی از بین ۴۱۱ مقاله مرتبط در جستجوی اولیه، ۹ مطالعه کوهورت واجد شرایط مورد ارزیابی قرار گرفتند. کیفیت مقالات با استفاده از مقیاس نیوکاسل اوتوا ارزیابی گردید.

یافته‌ها: مطالعات مختلف از مقیاس‌های مختلفی جهت بررسی تکامل عصبی کودکان استفاده کرده، به علاوه سن کودکان در زمان ارزیابی متفاوت بود. نتایج ۵ مطالعه از ۹ مطالعه منتخب حاکی از آن بود که نمرات مقیاس هوشی و تکامل عصبی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی کمتر از کودکان متولد شده از مادران یوتیروئید بود؛ ولی در ۴ مطالعه دیگر تفاوتی در نمرات مقیاس‌ها و ارزیابی تکامل عصبی شناختی کودکان مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: هنوز اتفاق نظری بر روی تأثیر هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی مادر بر توسعه عصبی کودکان وجود نداشته و نتیجه‌گیری کلی نیازمند مطالعات بیشتر است. با توجه به محدودیت‌های ارزیابی عصبی شناختی کودکان با آزمون‌های کلاسیک، استفاده از پارامترهای بیوشیمی جدید برای ارزیابی قابل اعتماد و زودرس توسعه عصبی شناختی فرزندان می‌تواند مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بارداری، عصبی شناختی، تکامل، کودکان، مرور سیستماتیک.

وصول مقاله: ۹۸/۶/۲۷ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۶/۲۰ پذیرش: ۹۸/۱۰/۲۹

اساس معیارهای تشخیص مختلف برای TSH، نژاد، میزان مصرف ید و سبک زندگی و نوع تغذیه و همچنین طرح های مطالعاتی، بین ۴ تا ۱۳ درصد متفاوت می باشد (۱۴-۱۶).

برخی مطالعات مشاهده ای مبین افزایش پیامدهای نامطلوب حاملگی شامل سقط جنین، مرگ جنین، زایمان زودرس، دیابت حاملگی، فشارخون حاملگی، اکلامپسی، جدا شدن زودرس جفتی، وزن کم هنگام تولد، آپگار دقیقه ۵ کمتر از ۷ در مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بوده اند (۱۷-۲۱)

اگر چه بسیاری از مطالعات تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر را بر رشد، توسعه و سطح هوش کودک مورد بررسی قرار داده اند؛ ولی نتایج مربوط به رشد عصبی روان شناختی فرزندان در مادر مبتلا، یکسان و کافی نبوده و گاهی متناقض هستند (۲۲-۲۵). در این راستا بررسی های سیستماتیک و متاآنالیز محدودی نیز وجود دارند. متاآنالیز انجام شده توسط فان و همکاران (۲۰۱۶) با عنوان بررسی تأثیر عملکرد غیرطبیعی تیروئید مادر بر روی تکامل روانی عصبی کودکان نشان دادند که نمره هوش و نمره حرکتی در کودکان گروه مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی کمتر از گروه کنترل بودند (۲۶). این متاآنالیز به طور اختصاصی روی هیپوتیروئیدی تحت بالینی انجام نشده بود و از ۶ مطالعه ارزیابی شده در این متاآنالیز تنها ۲ مطالعه مربوط به مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بودند (۲۷، ۲۸). در متاآنالیز دیگری که توسط لیو و همکارانش (۲۰۱۸) انجام گردید، گزارش شد که ابتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری با افزایش خطر ابتلا به پیامدهای نامطلوب از جمله تأخیر در رشد فکری و حرکتی در کودکان همراه است؛ اما مقالات مورد ارزیابی در این متاآنالیز نیز تنها روی پیامد تکامل عصبی کودکان نبوده و شامل پیامدهای دیگر مانند وزن هنگام تولد، کم وزنی هنگام تولد و زایمان زودرس نیز بودند و از ۱۵ مقاله بررسی شده در این متاآنالیز تنها ۴ مطالعه در ارتباط با پیامد تکامل عصبی کودکان بودند (۲۹). از این رو برای نتیجه گیری بهتر روی نتایج

هورمون های تیروئید به طور مستقیم و غیرمستقیم در فرآیندهای مختلف متابولیک و سلولی در طول عمر داخل رحمی دخالت دارند. آن ها برای رشد مناسب و تکامل عصبی جنین بسیار مهم هستند (۱). هورمون های تیروئید، فاکتور حیاتی در تمامی مراحل تکوین مغز بوده و برای تکثیر سلول های مغزی ضروری هستند. این هورمون ها از طریق اثر بر سنتز پروتئین باعث افزایش رشد می گردند. همچنین نقش مهمی در تمایز، توسعه و تکامل بافت دارند؛ بنابراین هورمون های تیروئید نقش مهمی را در تکامل و بلوغ سیستم عصبی مرکزی قبل و بعد از تولد بازی می کنند (۲، ۳).

در طول بارداری، عمدتاً به دلیل افزایش نیاز هورمونی و انتقال هورمون های تیروئید به جنین، تغییرات مهمی در تیروئید اتفاق می افتد (۴) مطالعات نشان داده اند که اختلالات عملکرد تیروئید و تغییرات در ذخیره هورمون های تیروئید در طول تکامل سیستم عصبی منجر به تغییرات شدید و غیرقابل برگشت در ساختار و عملکرد مغز می گردد (۵). به طوری که کمبود هورمون تیروئید در طول تکامل سیستم عصبی می تواند منجر به اختلال در بلوغ سلول های عصبی گردد (۶). از آنجا که هورمون تیروئید جنین قبل از ۱۲-۱۴ هفته بارداری به طور انحصاری از مادر تأمین می گردد؛ بنابراین اختلالات تیروئید مادران در دوران بارداری با رشد و تکامل روان شناختی جنین ارتباط دارد (۷).

مطالعات متعدد نشان داده اند که کم کاری و پرکاری آشکار تیروئید هر دو عوامل خطرزای شناخته شده برای پیامدهای نامطلوب مختلف برای مادر و جنین می باشند (۸-۱۲). بر این اساس احتمال می رود که هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر نیز که به صورت افزایش سطح هورمون محرک تیروئید (Thyroid stimulating hormone, TSH) در محدوده طبیعی تیروکسین (T4) و تری یدو تیرونین (T3) آزاد تعریف می شود (۱۳)، اثرات نامطلوب بر رشد و توسعه جنین داشته باشد. هیپوتیروئیدی تحت بالینی شایع ترین اختلال عملکرد تیروئید در دوران بارداری است که شیوع آن، بر

مطالعات مختلف، ضرورت انجام مطالعات مروری از قبیل مرور سیستماتیک و متاآنالیز روی مطالعاتی که صرفاً اثر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر را بر تکامل عصبی کودکان بررسی کرده باشند وجود دارد.

بر این اساس در حال حاضر، به دلیل فقدان شواهد معتبر، هیچ توافقی نیز در مورد غربالگری معمول هیپوتیروئیدی تحت بالینی در زنان باردار، وجود ندارد و تصمیم‌گیری بر این مسئله، نیازمند بررسی‌های بیشتر در زمینه مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی و پیامدهای آن بر مادر و کودک است. از این رو ما در این مطالعه مروری بر آن شدیم تا مرور سیستماتیکی با هدف تعیین تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر بر تکامل عصبی شناختی کودکان انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

در این مرور نظام‌مند، جهت جمع‌آوری اطلاعات از جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های PubMed (شامل Medline، Scopus، Web of Science)، پایگاه‌های فارسی اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID، Information database)، پایگاه پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران (IranDoc) و بانک اطلاعات نشریات ایران (Magiran) استفاده گردید. جستجوی موضوعی بر اساس کلمات کلیدی، بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱۸ خرداد ۱۳۹۸ برابر ۸ ژوئن ۲۰۱۹ انجام گردید. در این جستجو از کلمات کلیدی: "subclinical hypothyroidism" یا "SCH" یا "thyroid dysfunction" و "pregnancy" یا "maternal fetal outcome" یا "pregnancy outcome" یا "neurodevelopment" یا "development" یا "Intelligence" و "offspring" یا "children" و در پایگاه‌های فارسی از معادل فارسی واژه‌ها برای یافتن مطالعات مرتبط با هدف پژوهش استفاده شد (جدول ۱).
مطالعات در سه مرحله بررسی و انتخاب شدند: در مرحله نخست، مقالات استخراج‌شده بر اساس جستجوی در

پایگاه‌های مختلف پس از حذف موارد تکراری، به نرم‌افزار مدیریت مراجع (Endnote) منتقل شدند. در مرحله دوم، عنوان، چکیده و لغات کلیدی مقالات انتخاب شده، بررسی شدند و مقالاتی که با موضوع اصلی پژوهش بی‌ارتباط بودند حذف گردیده و مقالات مرتبط انتخاب شدند. در مرحله سوم، با مطالعه متن کامل، مقالات نهایی برای مرور سیستماتیک انتخاب گردیدند.

جستجو برای یافتن مطالعه مرتبط در انواع مطالعات از قبیل کوهورت (آینده‌نگر و گذشته‌نگر)، مورد-شاهدی و مقطعی انجام گردید. در این راستا، معیارهای ورود مقالات شامل مقالات تحقیقی با موضوع مرتبط با بررسی تکامل کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بودند. در موارد انتشار مجدد مقالات، جدیدترین و کامل‌ترین نسخه انتخاب شد.

مقالات کنار گذاشته شده با توجه به هدف اصلی مطالعه حاضر، شامل مقالات مروری یا دستورالعمل‌ها، مطالعات حیوانی و گزارش‌های موردی بودند. مطالعاتی از قبیل گزارش کنفرانس‌ها و سخنرانی‌ها که دارای شواهد کافی نبودند، کنار گذاشته شدند و مقالات کامل در جهت هدف مطالعه انتخاب شدند. همچنین مطالعاتی که در آن‌ها کم‌کاری آشکار و تحت بالینی تیروئید تفکیک نشده بودند و یا در آن‌ها درمان با لووتیروکسین در طول بارداری انجام شده بود و نیز مطالعاتی که دارای داده‌های روشن نبودند، کنار گذاشته شدند. پس از مشخص شدن مطالعات مورد نظر، پژوهشگران با استفاده از چک لیست حاوی اطلاعات لازم برای مطالعه، شامل نام نویسنده اول، عنوان مقاله، سال چاپ، محل انجام مطالعه، نوع مطالعه، نام مجله، تعداد نمونه کل، تعداد گروه (مورد و شاهد)، سن کودکان مورد مطالعه، ابزار مورد استفاده جهت ارزیابی وضعیت تکاملی کودکان، موارد لازم را ثبت نمودند. در تمامی مراحل، انتخاب مقالات توسط دو پژوهشگر به‌طور جداگانه انجام گرفت. مواردی که مورد اختلاف بودند، توافق بر اساس بحث و اظهارنظر علمی صورت گرفت. برای ارزیابی کیفیت مقالات از مقیاس

که نمره تکامل عصبی کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی کمتر از گروه کنترل است (۲۷، ۲۸، ۳۱، ۳۲)؛ ولی دو مطالعه‌ای که از مقیاس هوش و کسلر استفاده کرده بودند، نتایج متفاوتی را گزارش نمودند (۳۳، ۳۴). در دو مطالعه با ارزیابی عملکرد مدرسه کودکان نیز نتایج متفاوت بودند (۳۷، ۳۸). دو مطالعه دیگر که از تست هوش غیررسمی هلندی (۳۶) و مقیاس تکامل جسل (Gesell) (۳۵) برای ارزیابی تکامل عصبی کودکان استفاده نموده بودند بین هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی مادران و ضریب هوشی غیرکلامی یا تکامل عصبی کودکان ارتباطی یافت نشد.

سن ارزیابی تکامل عصبی در مطالعات مورد بررسی، مختلف بودند. به طوری که در مطالعه سو و همکاران (۲۰۱۱) قبل از ۶ ماهگی (۳۲)، در مطالعه اسمیت و همکاران (۲۰۰۰) و نیز چن و همکاران (۲۰۱۵) در چند نوبت از ۶ تا ۲۴ ماهگی (۲۸، ۳۵)، در مطالعه لی و همکاران (۲۰۰۸ و ۲۰۱۰) در سن ۲۵ تا ۳۰ ماهگی و در سایر مطالعات از ۴/۵ سالگی تا ۱۵ متفاوت بودند (۳۳، ۳۴، ۳۶-۳۸).

ارزیابی کیفیت مطالعات واجد شرایط:

نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات توسط مقیاس نیوکاسل اوتاوا (۳۰) نشان داد که از ۹ مطالعه ورودی، ۸ مطالعه امتیاز بالاتر از ۶ داشته و به‌عنوان مطالعات با کیفیت بالا در نظر گرفته شدند و به یک مطالعه امتیاز ۵ تعلق گرفت که به‌عنوان مطالعه کیفیت متوسط در نظر گرفته شد.

یافته‌های مطالعات مورد بررسی:

در سال ۱۹۹۹، هاداو و همکاران، اولین مطالعه آینده‌نگر با مقیاس بزرگ را در مورد پیامدهای کودکان متولد شده در مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری، گزارش نمودند (۲۲). این بررسی گسترده روانشناسی روی کودکان مدرسه، نشان داد که ضریب هوشی کودکان متولد شده خانم‌های مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بدون درمان، به طور متوسط ۷ نمره کمتر از میانگین ضریب هوشی کودکان متولد شده در زنان سالم و زنان تحت درمان با

نیوکاسل اوتاوا (Newcastle-Ottawa) (۳۰) استفاده گردید. در این امتیازبندی که برای ارزیابی کیفیت روش‌شناختی و ارائه نتایج مقالات استفاده می‌گردد، مطالعات با نمرات بالاتر از ۶ به عنوان کیفیت بالا، ۳ تا ۵ در حد متوسط و آن‌هایی که نمره‌های زیر ۳ داشتند کیفیت پایین در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

شناسایی مطالعات واجد شرایط:

بر اساس جستجوی سیستماتیک پایگاه‌ها، در ابتدا ۴۱۱ مقاله مرتبط شناسایی شدند که بعد از بررسی عناوین، ۲۵۱ مقاله به دلیل تکراری بودن حذف گردیده و ۱۶۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان آن‌ها، ۶۳ مورد به دلیل عدم ارتباط با موضوع مورد مطالعه، حذف شدند. با بررسی متن کامل ۹۷ مقاله، ۸۸ مقاله نیز به دلیل نداشتن معیارهای مورد نظر از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۹ مطالعه کوهورت جهت مرور سیستماتیک انتخاب شدند (شکل ۱). لازم به ذکر است که مقاله‌ای از پایگاه‌های فارسی یافت نگردید. مشخصات مطالعات بررسی شده در جدول ۲ نشان داده شده است.

ارزیابی تکامل عصبی در کودکان:

نتایج مرور سیستماتیک نشان داد که مطالعات مختلف جهت بررسی تکامل عصبی کودکان، از مقیاس‌های مختلفی استفاده کرده بودند. در سه مورد از مطالعات انتخاب شده، از مقیاس تکامل بیلی (Bayley) (۲۷، ۲۸، ۳۱، ۳۲)، در دو مورد از مقیاس هوش و کسلر (Wechsler) (۳۳، ۳۴)، یک مورد از مقیاس تکامل جسل (Gesell) (۳۵) و یک مورد از تست هوش غیررسمی هلندی اسنایدر اومن نایت وربال (Snijders-Oomen Niet-verbale) (۳۶) استفاده گردیده بودند. در دو مطالعه نیز عملکرد مدرسه کودکان مورد ارزیابی قرار گرفته بودند (۳۷، ۳۸). نتایج سه مطالعه استفاده شده از مقیاس تکامل بیلی مشابه بوده و با اینکه در سنین متفاوتی انجام شده بودند هر سه بیانگر این مطلب بودند

مشکلات تحصیلی بیشتری در درس ریاضیات نسبت به دختران مادران یوتیروئید بودند (۳۸).

ارتباط بین هیپوتیروکسیمی در مادران و اختلالات رشدی نیز ابتدا توسط من و همکاران نشان داده شد (۳۹)، با این حال، لیو و همکاران تفاوت معنی‌داری را در نمره هوشی هشت کودک متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی مشاهده نکردند (۴۰). با وجود این، برخی مطالعات دیگر نتایج متفاوتی را در این زمینه گزارش نمودند. از جمله مطالعه قربانی بهروز و همکارانش (۲۰۱۱) در ایران بود که نشان داد سطح هوشی و عملکرد شناختی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در بارداری، مشابه کودکان متولد شده از مادران یوتیروئید بود (۳۳). همچنین در مطالعه قسباین و همکاران (۲۰۱۴)، بین هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی مادران و بهره هوشی غیرکلامی کودکان ارتباطی یافت نگردید (۳۶). پس از آن، مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۵) نیز نشان داد که نمرات آزمون تکامل عصبی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی با کودکان متولد شده از مادران یوتیروئید مشابه بوده و کمبود قابل توجهی در توسعه عصبی در کودکان تا سن ۲۴ ماهگی مشاهده نگردید (۳۵). در سال‌های اخیر، نلسون و همکارانش (۲۰۱۸) نیز طی بررسی خود گزارش نمودند که کم‌کاری تحت بالینی تیروئید مادر در اوایل بارداری ارتباط معناداری بالقوه‌ای با عملکرد کودکان در مدرسه یا پیشرفت تحصیلی آن‌ها ندارد (۳۷).

تیروکسین بود (۲۲). بعدها مطالعه اسمیت و همکارانش (۲۰۰۰) نشان داد که هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر در نیمه اول حاملگی با میانگین پایین‌تر نمره تکامل ذهنی در نوزادان در طول سال اول زندگی همراه است (۲۸). لی و همکارانش (۲۰۰۸) نیز نشان دادند که اختلالات تحت بالینی تیروئید مادر بین ۱۶ تا ۲۰ هفته حاملگی ممکن است منجر به بروز اختلالات تکامل ذهنی و حرکتی کودکان متولد شده گردد (۳۱). این مطالعه در سال ۲۰۱۰ نیز مجدداً گزارش گردید (۲۷). مطالعات دیگری نیز در طی سال‌های مختلف به بررسی اثر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر در دوران بارداری بر تکامل عصبی کودکان پرداختند که نتایج آن‌ها نشان دهنده میانگین پایین‌تر شاخص رشد ذهنی و تأخیر در رشد مغز کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری بود. به طوری که در مطالعه سو و همکارانش (۲۰۱۱) کم‌کاری تحت بالینی مادر با تکامل ضعیف بینایی و تأخیر در تکامل عصبی در کودکان قبل از ۶ ماهگی همراه بود (۳۲). همین‌طور مطالعه مورفی و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که سطح هوشی و عملکرد شناختی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری کمتر از کودکان متولد شده از مادران با تیروئید طبیعی بود (۳۴). مطالعه پاکیل و همکاران (۲۰۱۵) نیز که با در نظر گرفتن برخی فاکتورهای مؤثر احتمالی تجزیه و تحلیل گردید، نشانگر این بود که دختران متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی دچار

جدول ۱. استراتژی و فرمولهای جستجو در مطالعه در پایگاههای اطلاعاتی مختلف مورد استفاده در مطالعه مروری تأثیر هیپوتیروئیدی

تحت بالینی مادر بر تکامل عصبی شناختی کودکان

پایگاه	جزئیات جستجو
PubMed	((("subclinical hypothyroidism"[Title/Abstract] OR SCH[Title/Abstract] OR "thyroid dysfunction"[Title/Abstract]) AND (Pregnancy[Title/Abstract] OR maternal[Title/Abstract])) AND ("fetal outcome"[Title/Abstract] OR "pregnancy outcome"[Title/Abstract] OR development[Title/Abstract] OR Intelligence[Title/Abstract])) AND (Offspring[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract])
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("subclinical hypothyroidism" OR sch OR "thyroid dysfunction") AND TITLE-ABS-KEY (pregnancy OR maternal) AND TITLE-ABS-KEY ("fetal outcome" OR "pregnancy outcome" OR neurodevelopmen OR development OR intelligence) AND TITLE-ABS-KEY (offspring OR children)) AND DOCTYPE (ar)
# 1	16,080

(TS=(subclinical hypothyroidism OR SCH OR thyroid dysfunction)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article)
 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
 # 2 378,973
 (TS=(Pregnancy OR maternal)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article)
 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
 # 3 2,533,684
 (TS=(fetal outcome OR pregnancy outcome OR neurodevelopment OR development OR Intelligence)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article)
 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
 # 4 1,045,995
 (TS=(Offspring OR children)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article)
 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years
 # 5 222
 (#1 AND #2 AND #3 AND #4) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article)
 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years

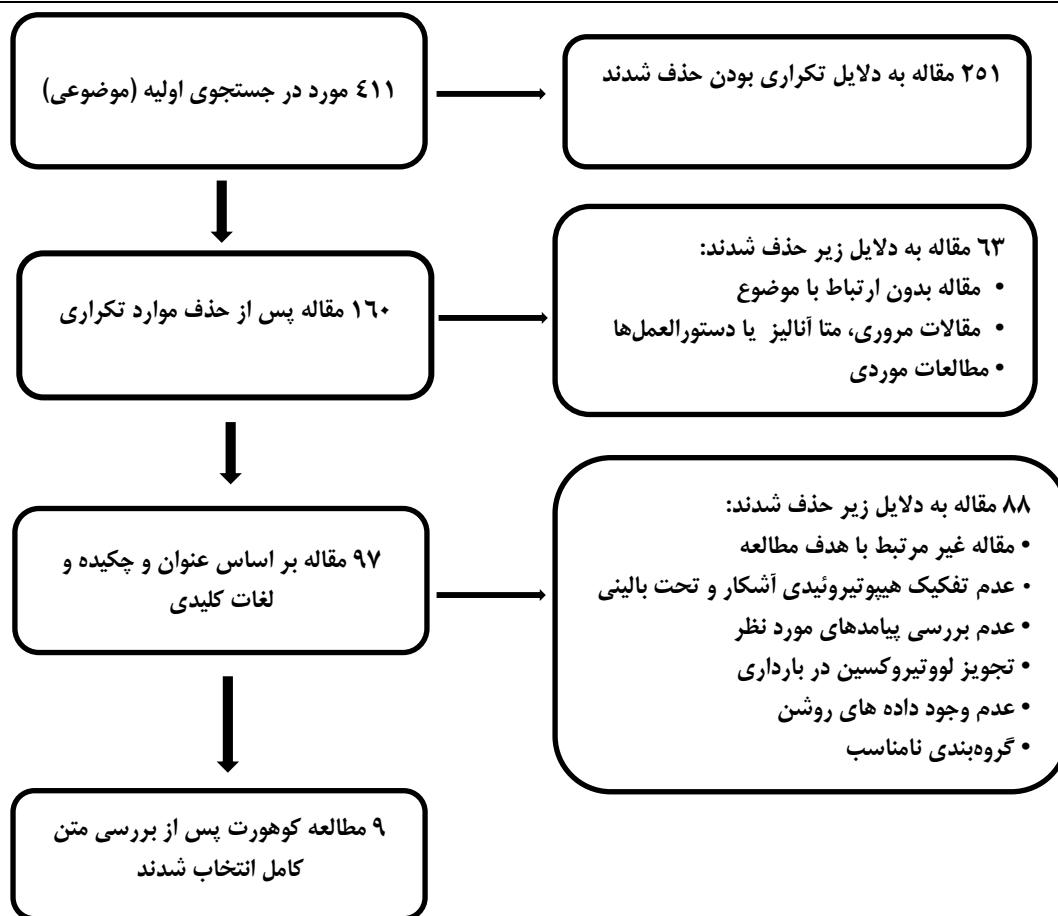
Web of Science

# 1	16,080	(TS=(subclinical hypothyroidism OR SCH OR thyroid dysfunction)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years</i>
# 2	378,973	(TS=(Pregnancy OR maternal)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years</i>
# 3	2,533,684	(TS=(fetal outcome OR pregnancy outcome OR neurodevelopment OR development OR Intelligence)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years</i>
# 4	1,045,995	(TS=(Offspring OR children)) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years</i>
# 5	222	(#1 AND #2 AND #3 AND #4) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) <i>Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=All years</i>

جدول ۲. مشخصات مطالعات بررسی شده در مطالعه مروری تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر بر تکامل عصبی شناختی کودکان

نویسندگان	سال انتشار	محل مطالعه	نوع مطالعه	SCH/normal (N)	معیار تعریف SCH	سن بررسی کودکان	روش ارزیابی تکامل عصبی در فرزندان	نتایج
Smit و همکاران (۲۸)	۲۰۰۰	هلند	کوهورت	۷ مادر مبتلا به SCH ۶ مادر یوتیروئید	TSH > 2 mIU/L, FT4 normal	۶ و ۱۲ ماهگی	مقیاس تکامل ذهنی و روانی حرکتی Bayley	هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر در نیمه اول حاملگی با میانگین پایین تر نمره تکامل ذهنی در نوزادان خود در طول سال اول زندگی همراه بود.
Li و همکاران (۳۱, ۳۲)	۲۰۰۸ ۲۰۱۰	چین	کوهورت	۱۸ مادر مبتلا به SCH و ۱۴۲ مادر یوتیروئید و TPOAb ⁻	TSH > 4.21 mIU/L, normal tT4 and FT4 and TPOAb ⁻	۲۵-۳۰ ماهگی	مقیاس تکامل Bayley	نمره هوشی و حرکتی کودکان متولد شده از مادران مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید کمتر از گروه کنترل بود.
Su و همکاران (۳۲)	۲۰۱۱	چین	کوهورت	۴۱ مادر مبتلا به SCH ۸۴۵ مادر یوتیروئید	TSH > 95th percentile, FT4 = 5-95th	قبل از ۶ ماهگی	مقیاس تکامل Bayley	کم کاری تحت بالینی مادر با تکامل ضعیف بینایی و تأخیر در تکامل عصبی همراه بود.
Ghorbani و Behrooz همکاران (۳۳)	۲۰۱۱	ایران	کوهورت	۱۹ مادر مبتلا به SCH ۱۹ مادر یوتیروئید	TSH > 3 mIU/L	۴-۱۵ سالگی	مقیاس هوش Wechsler	سطح IQ و عملکرد شناختی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به SCH مشابه کودکان متولد شده از مادران بدون SCH بود.
Ghassabian و همکاران (۳۶)	۲۰۱۴	هلند	کوهورت	۷۰۶۹ مادر و ۳۲۷۷ کودک ۵۲۲ مادر مبتلا به SCH با Cutoff 2.5 ۲۵۵ مادر مبتلا به SCH با Cutoff 3	TSH > 2.5 mIU/L, FT4 normal TSH > 3 mIU/L, FT4 normal	۶ سالگی	تست هوش غیر رسمی هلندی (Snijders-Oomen Niet-verbale intelligentie test)	بین هیپو تیروئیدیسم تحت بالینی مادران و IQ غیر کلامی کودکان ارتباطی یافت نشد.
Chen و همکاران (۳۵)	۲۰۱۵	چین	کوهورت	۱۰۶ مادر مبتلا به SCH ۱۰۶ مادر یوتیروئید	TSH > 97.5th percentile, FT4 normal	۱۲ و ۲۴ ماهگی	مقیاس تکامل Gesell	کمبود قابل توجهی در تکامل عصبی کودکان متولد شده از مادران مبتلا به SCH با غیر مبتلا مشاهده نشد.
Murphy و همکاران (۳۴)	۲۰۱۵	ایرلند	کوهورت	۲۳ مادر مبتلا به SCH ۴۷ مادر یوتیروئید	TSH > 98th percentile, FT4 normal	۷-۸ سالگی	مقیاس هوش Wechsler	سطح IQ و عملکرد شناختی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به SCH کمتر از کودکان متولد شده از مادران یوتیروئید بود.
Pakkila و همکاران (۳۸)	۲۰۱۵	فنلاند	کوهورت	۳۱۸ مادر مبتلا به SCH ۴۷۴۶ مادر یوتیروئید	TSH > 3.1 mIU/L, FT4 normal	۸ و ۱۶ سالگی	عملکرد مدرسه کودکان	دختران متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی دچار مشکلات تحصیلی بیشتری در درس ریاضیات نسبت به دختران مادران یوتیروئید بودند.
Nelson و همکاران (۳۷)	۲۰۱۸	انگلستان	کوهورت	۱۶۶ مادر مبتلا به SCH ۴۱۶۹ مادر یوتیروئید	TSH > 97.5th, FT4 normal (2.5th to 97.5th)	۴/۱۵-۵ سالگی	۵ ارزیابی برنامه درسی متناسب با سن	کم کاری تحت بالینی تیروئید و سایر اختلال عملکرد تیروئید مادر در اوایل بارداری ارتباط معناداری بالقوه‌ای با عملکرد کودکان در مدرسه یا پیشرفت تحصیلی آن‌ها ندارد.

SCH, subclinical hypothyroidism; TSH, thyroid stimulating hormone; FT4, Free Thyroxine; TPOAb, thyroid peroxidase antibody; IQ, intelligence quotient.



شکل ۱. فلوچارت مطالعه

این دوران می‌تواند تکامل فیزیکی یا جسمی را تحت تأثیر قرار دهد. یکی از مباحث مطرح در حال حاضر تأثیر اختلالات تیروئیدی مادر بر تکامل عصبی شناختی فرزند متولد شده می‌باشد.

در حال حاضر، عملکرد تیروئید مادر و جنین بهتر از گذشته شناخته شده است و پیشرفت خوبی در مدیریت هیپوتیروئیدی در دوران بارداری وجود دارد. داده‌های آزمایش‌های حیوانی، انتقال قابل توجه هورمون‌های تیروئید از طریق جفت به جنین را نشان داده‌اند (۴۲) و مکانیسم دقیقی که با استفاده از آن عملکرد غیر طبیعی تیروئید مادر می‌تواند منجر به اختلالات رشد عصبی جنین شود، تنها تا حدی درک شده است (۴۳). هورمون تیروئید از طریق اثر بر روی سنتز پروتئین باعث افزایش رشد می‌شود. همچنین این هورمون نقش مهمی در تمایز، توسعه و تکامل بافت دارد و برای تکثیر سلول مغز

بحث

ارتباط بین هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی مادر در دوران بارداری و تکامل عصبی در فرزندان هنوز موضوع بحث‌برانگیزی است که پاسخ مشخصی برای آن وجود ندارد. بررسی سیستماتیک حاضر که با هدف بررسی اثر هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری بر تکامل عصبی کودکان انجام گردید نیز حاکی از نتایج متفاوت در مطالعات انجام شده می‌باشد.

طیف وسیعی از علل و عوامل جمعیت شناختی، از جمله عوامل دوران بارداری، روانی، اجتماعی، وراثت و عوامل محیطی در تکامل عصبی شناختی کودک نقش دارند؛ به عبارت دیگر تکامل انسان تعامل پویا و مستمر بین فاکتورهای بیولوژیکی و اکتسابی است (۴۱). از آنجا که فرآیند رشد و تکامل از دوران جنینی آغاز می‌شود. خطرات

ضروری است. به همین دلیل عرضه مناسب هورمون‌های تیروئید از ابتدای بارداری برای توسعه عصبی جنین ضروری است (۴۴, ۴۵). در طول دوران بارداری، شکل‌گیری غده تیروئید در پایان سه ماهه اول تکمیل می‌گردد. ترشح هورمون‌های تیروئید توسط جنین در حدود هفته ۱۰ حاملگی شروع شده و به ویژه در حدود ۱۶ تا ۲۰ هفته بارداری فعال می‌گردد (۴۶, ۴۷).

در مطالعات مختلف انجام شده، اهمیت هورمون‌های مادرزادی تیروئید در توسعه سیستم عصبی مرکزی جنین به خوبی شناخته شده است. در برخی مطالعات تجربی، اثر مکانیسم هورمون‌های تیروئید در توسعه مغز بررسی شده است. هورمون‌های تیروئید مادر برای تکثیر و مهاجرت سلول‌های عصبی جنین در ابتدای حاملگی ضروری و حیاتی است. از اواسط بارداری، هورمون‌های تیروئید مادر و جنین هر دو نقش مهمی در بهبود نوروژنز، مهاجرت نورون‌ها، سیناپتوژنز و میلینیزه شدن دارند (۴۸, ۴۹).

مطالعات متعدد نشان داده است که کم کاری خفیف تیروئید مادر با پیامدهای نامطلوب عصبی شناختی در جنین مرتبط است. در یک مطالعه مورد شاهدهی تاریخی بزرگ، هاداو و همکاران (۱۹۹۹) نشان دادند که کودکان مادران مبتلا به افزایش TSH در دوران بارداری نمرات امتیاز هوشی کمتری از کودکان مادران یوتیروئید در سن ۷ تا ۹ سالگی داشتند (۲۲). این نتایج توسط مطالعات مختلف، با یافته‌های به‌دست‌آمده در مورد اثر هیپوتیروئیدی و هیپوتیروکسیمیای مادر بر بهره هوشی و تکامل عصبی در کودکان مادران تأیید شد (۵۰). در مقایسه با هیپوتیروئیدی آشکار، داده‌های مربوط به تکامل عصبی روان‌شناختی فرزندان در مادر مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی محدود، متغیر و ناسازگار هستند (۲۴, ۲۵). دو فرضیه اساسی در مورد ارتباط هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی مادر و پیامدهای نامطلوب حاملگی در مطالعات مشاهده‌ای مطرح گردیده است: فرضیه اول این است که هیپوتیروئیدی تحت بالینی، به طور مستقیم، از طریق تغییر مکانیسم‌های فیزیولوژیک، باعث ایجاد پیامدهای نامطلوب

حاملگی می‌گردد. از آنجایی که هیپوتیروئیدی در نوزادان نارس، یک علت ثابت شده در اختلال تکامل عصبی در دوران کودکی است، چنین تصور می‌شود که هیپوتیروئیدی تحت بالینی در مادران ممکن است بر تکامل مغز جنین تأثیر سوء بگذارد. همچنین هیپوتیروئیدی تحت بالینی ممکن است باعث ایجاد اختلال در تکامل جفتی رحمی و نارسایی جفتی گردد که خود می‌تواند با پیامدهای نامطلوب بارداری در ارتباط باشد (۵۱). فرضیه دوم بیان می‌کند که اختلال در سیستم جفتی رحمی در اوایل بارداری می‌تواند به طور مستقیم منجر به اختلال در تست‌های عملکرد تیروئید مادر و همچنین پیامدهای نامطلوب حاملگی گردد (۵۱).

از مکانیسم‌های احتمالی مطرح شده دیگر ارتباط غیر مستقیم تکامل عصبی کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در اثر پیامدهای بارداری از قبیل زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد است. به طوری که برخی مطالعات نشان داده اند که میزان تولدهای زودرس (۲۰, ۵۲)، وزن کم هنگام تولد و محدودیت رشد داخل رحمی (۵۳, ۵۴) در نوزادان متولد شده از زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی افزایش می‌یابد. از آنجا که محدودیت رشد داخل رحمی و وزن کم هنگام تولد، عوامل خطری برای اختلال عملکرد عصبی عاطفی و تکامل غیرطبیعی هوشی و ذهنی می‌باشند (۵۵-۵۷)، اختلال تکامل عصبی روانی در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی می‌تواند بعلاوه اثرات تولد زودرس و ارتباط احتمالی بین محدودیت رشد داخل رحمی و وزن کم هنگام تولد و اختلال رشد روانی در این نوزادان باشد (۲۲, ۵۸). از مهم‌ترین محدودیت‌های اصلی در نتیجه‌گیری از تمام داده‌های منتشر شده برای ارزیابی اثر واقعی اختلال عملکرد تیروئید در توسعه عصبی جنین، مشکل بودن مقایسه نتایج حاصل از مطالعات مختلف است. در واقع، اولین مشکل تعریف هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی در طول حاملگی است که در مطالعات مختلف متفاوت است. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، میزان TSH باید با توجه به ارزش مرجع

از طرفی، عوامل دیگری مانند عوامل محیطی، میزان تحصیلات والدین، وضعیت اقتصادی، خانواده و حمایت خانوادگی همگی بر نوزادان و تکامل آنها در آینده مؤثرند (۶۳). بر این اساس شاید بتوان گفت که یکی از علل اختلاف در نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف، تفاوت آنها در جمعیت‌های مورد بررسی و وضعیت‌های گوناگون فرهنگی و اقتصادی آنها باشد. مارتینز و همکارانش (۲۰۱۸) نیز در یک مطالعه مروری اظهار نمودند که ارتباط بین هیپوتیروئیدسم آشکار در دوران بارداری و پیامدهای نامطلوب بارداری و پری ناتال به خوبی شناخته شده‌اند. همچنین پذیرفته شده است که هورمون‌های تیروئید برای رشد عصبی فرزندان مهم هستند. با این حال، شواهد علمی کافی در مورد تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی و درمان آن در طول سه ماهه اول بارداری بر توسعه عصبی کودکان وجود ندارد (۵۹).

دو مطالعه متآنالیز فان و همکاران (۲۰۱۶) و لیو و همکارانش (۲۰۱۸) نتایج مشابهی را به همراه داشتند. هر دو این مطالعات بیانگر پایین بودن نمره هوشی و تکامل عصبی کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به مادران یوتیروئید بودند (۲۶، ۲۹)؛ ولی در مورد این دو مطالعه نیز مواردی جای بحث دارند. بررسی سیستماتیک و متآنالیز فان و همکاران (۲۰۱۶) شامل مقالاتی بود که در زمینه تأثیر عملکرد غیرطبیعی تیروئید مادر بر روی تکامل روانی عصبی کودکان انجام گردیده بودند و در این میان تنها ۲ مطالعه مربوط به مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بودند که در آنها به‌طور کلی ۲۵ مادر مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی با ۱۴۸ خانم یوتیروئید به‌عنوان گروه کنترل مقایسه گردیده بودند؛ و این میزان حجم نمونه برای نتیجه‌گیری مناسب به نظر نمی‌رسد. در متآنالیز لیو و همکارانش (۲۰۱۸) نیز پیامدهای مختلف رشدی از قبیل وزن هنگام تولد، کم وزنی هنگام تولد، زایمان زودرس و تکامل عصبی بررسی گردیده بودند و در این بین، تنها در ۴ مطالعه پیامد تکامل عصبی کودکان بررسی گردیده بود که تمام آنها در چین

متناسب با هر جمعیت و برای هر روش فنی ارزیابی شود، همان‌طور که در مطالعات بررسی شده مشاهده می‌گردد معیار تشخیص هیپوتیروئیدی تحت بالینی بر اساس میزان TSH در مطالعات مختلف یکسان نبوده و این مسئله نیز باعث ایجاد محدودیت در مقایسه نتایج مطالعات با هم می‌گردد.

از سوی دیگر، پارامترها و موقعیت‌های مختلفی از مادر و محیط وجود دارد که می‌تواند بر میزان TSH در دوران بارداری تأثیر بگذارد؛ بنابراین رویکرد ارزیابی دقیق‌تر از عملکرد تیروئید برای دستیابی به یک نتیجه صحیح ضروری است. به موازات ارزیابی دقیق‌تر از نتایج TSH، مطالعات مبتنی بر جمعیت در مورد مقادیر مرجع TSH که در آن سطح تشخیصی نتایج منفی مشخص گردیده‌اند، قطعاً برای هر جمعیت مورد نیاز بوده و این‌گونه موارد اجازه می‌دهند تا نتیجه‌گیری مطلوب‌تر و صحیح‌تری از مطالعات داشته باشیم و همچنین می‌توانند به‌عنوان راهنمایی بهتر در تصمیم‌گیری برای درمان خانم‌های مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در طول بارداری مورد استفاده قرار گیرند (۵۹).

از طرف دیگر ارزیابی تکامل عصبی شناختی کودکان در مطالعات مختلف در سنین مختلفی و با آزمون‌های تکامل عصبی متفاوتی انجام گردیده است. بسیاری از آزمون‌های تکامل عصبی نوزادان (از قبیل بیلی، وکسلر) به‌شدت تحت تأثیر متغیرهای اجتماعی-فرهنگی، اقتصادی و آموزشی قرار می‌گیرند که تکرارپذیری و قابل مقایسه بودن نتایج مشاهده شده را محدود می‌کنند به همین دلیل، نیاز به شناخت نشانگرهای مرتبط با توسعه‌ی عصبی که امکان ارزیابی عینی و قابل سنجش در فرزندان را فراهم می‌کند ضرورتی مهم و اساسی است (۵۹).

در حال حاضر بیومارکرهای ویژه تکثیر و مهاجرت‌های عصبی مانند فاکتور نوروتروفیک مغزی، اسید لسئوسفاتیدیک، فاکتور نوروتروفیک رشد مشخص شده‌اند که می‌توانند پارامترهای بالقوه مفید برای هدف ارزیابی بهتر توسعه‌ی عصبی نوزادان باشند (۶۰-۶۲).

کودکان با آزمون‌های کلاسیک دارای قابلیت تکرارپذیری محدود است، استفاده از پارامترهای بیوشیمی جدید نیز برای ایجاد یک ارزیابی قابل اعتماد و زودرس از توسعه عصبی شناختی در فرزندان متولد شده مناسب به نظر می‌رسد؛ که البته این موضوع زمینه بسیار جالب مطالعه را از نظر پزشکی و آزمایشگاهی بالینی باز می‌کند و مطالعات بیشتری را می‌طلبد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بررسی مروری مقالات متعدد در زمینه تأثیر هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر بر تکامل عصبی شناختی کودکان می‌باشد. بدینوسیله از کلیه محققینی که در این زمینه در جهت ارتقای دانش و در نتیجه سلامت مادر و کودک قدم برداشته‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد. هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاهها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

این مطالعه با کد طرح ۹۷۰۹۳ و کد اخلاق IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1397.126 در پژوهشکده غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تصویب قرار گرفت.

انجام شده بودند و ما در جستجوی خود نتوانستیم به دو مقاله آن دست پیدا کنیم (۶۴، ۶۵). با توجه به تأثیر متغیرهای اجتماعی-فرهنگی بر تکامل عصبی کودکان به نظر می‌رسد برای تعمیم‌پذیری نتایج لازم است که در مطالعات مروری و متاآنالیز بررسی‌های دیگری نیز در نقاط دیگر جهان مد نظر قرار گیرند.

نقطه قوت این مطالعه، بررسی دقیق مطالعات بر اساس گروه بندی مورد نظر و حذف مطالعاتی بود که در آن‌ها از لووتیروکسین استفاده کرده بودند. همچنین از آنجا که تمام مطالعات انتخاب شده در این مرور سیستماتیک از نوع کوهورت بودند و این مطالعات نقطه عطف بررسی‌های تحلیلی و مناسب برای تعیین روابط علیتی هستند، دقت و نتایج قابل اعتمادتری در بر دارند که در این مرور سیستماتیک به آن‌ها پرداخته شد.

مرور سیستماتیک حاضر با محدودیت‌هایی نیز مواجه بوده است؛ از جمله محدودیت‌های این مرور سیستماتیک، عدم امکان استفاده از مقالات تمام‌متنی بود که به زبان غیرانگلیسی در دسترس بوده‌اند. و نیز با وجود جستجوی گسترده مقالات، امکان دارد برخی مطالعات انجام شده که قابلیت ورود به مرور سیستماتیک را دارند، یافت نگردیده و اطلاعات آن‌ها مورد استفاده واقع نشده باشند. با توجه به محدود بودن مطالعات کوهورت و متاآنالیز در مورد تأثیر هیپوتیروئید مادر بر تکامل عصبی کودکان متولد شده، پیشنهاد می‌گردد مطالعات مروری و متاآنالیز دیگری با هدف مذکور انجام گردد.

نتیجه‌گیری

این مرور سیستماتیک نشان داد که تأثیر تغییرات در عملکرد تیروئید مادر در محدوده‌هایی که به عنوان هیپوتیروئیدسم تحت بالینی شناخته می‌شود، بر روی توسعه عصبی کودکان متولد شده هنوز مشخص نیست؛ و این مسئله لزوم توجه بیشتر بر مطالعات انجام شده پیرامون تأثیر این اختلالات مادر در بارداری بر تکامل عصبی کودکان متولد شده را مطرح می‌نماید. از طرف دیگر از آنجا که ارزیابی عصبی شناختی

1. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol*. 2014;221(3):87-103.
2. Ahmed OM, El-Gareib A, El-Bakry A, El-Tawab SA, Ahmed R. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(2):147-209.
3. Zoeller R, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol*. 2004;16(10):809-18.
4. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract*. 2014;20(6):589-96.
5. Borhani Haghighi M, Pasand Mojdeh H, Alipour F. The Role of Thyroid Hormones in the Central Nervous System. *Shefaye Khatam*. 2017;5(4): 87-97.
6. Bianco AC. Metabolic Effects of Thyroid Hormones—Beyond Traditional Prospects. *Thyroid*. 2008;18(2):99-100.
7. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:25-37.
8. Krassas G, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-55.
9. R Vameghi MD M. Motor developmental delay in 7500 Iranian infants: Prevalence and risk factors. *Iran J Child Neurol*. 2009;3(3):43-50.
10. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Pregnancy outcomes in pregnant women with hypothyroidism (a review article). *Iran J Obstet Gynecol Infertil*. 2014;17(126):17-26.
11. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid autoantibodies and the effect on pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):3-9.
12. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(7):387.
13. Maraka S, Ospina NMS, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-90.
14. Al Shanqeeti SA, Alkhudairy YN, Alabdulwahed AA, Ahmed AE, Al-Adham MS, Mahmood NM. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnancy in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2018;39(3):254.
15. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31.
16. Nazarpour S, Tehrani FR, Amiri M, Yarandi RB, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019:1-15.
17. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Bmj*. 2014;349:4929.
18. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Ospina NMS, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *Br Med J*. 2017;356:i6865.
19. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi C-I, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2016;26(7):980-6.

20. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;103(3):926-35.
21. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Majd HA, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):253-65.
22. 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(8):549-55.
23. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(1):35-43.
24. Man EB, Brown J, Serunian S. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci.* 1991;21(4):227-39.
25. Man EB, Jones WS, Holden RH, Mellits ED. Thyroid function in human pregnancy: VIII. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111(7):905-16.
26. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3971-6.
27. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol.* 2010;72(6):825-9.
28. Smit B, Kok J, Vulsma T, Briet J, Boer K, Wiersinga W. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr.* 2000;89(3):291-5.
29. Liu Y, Chen H, Jing C, Li F. The association between maternal subclinical hypothyroidism and growth, development, and childhood intelligence: A meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(2):153.
30. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-5.
31. Li Y, Teng W, Shan Z, Zhang L, Zhao Y, Yu X, et al. Effect of maternal subclinical thyroid abnormalities on offspring's intellectual development. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2008;24(6):601-4.
32. Su P-Y, Huang K, Hao J-H, Xu Y-Q, Yan S-Q, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3234-41.
33. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid.* 2011;21(10):1143-7.
34. Murphy NC, Diviney MM, Donnelly JC, Cooley SM, Kirkham CH, Foran AM, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism on IQ in 7-to 8-year-old children: A case-control review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(5):459-63.
35. Chen L, Chen Q, Jin G, Si G, Zhang Q, Ye E, et al. Effect of gestational subclinical hypothyroidism on early neurodevelopment of offspring. *J Perinatol.* 2015;35(9):678.

36. Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2383-90.
37. Nelson SM, Haig C, McConnachie A, Sattar N, Ring SM, Smith GD, et al. Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. *bmj.* 2018;360:k452.
38. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, Bloigu A, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid.* 2015;25(12):1363-74.
39. Man EB, Serunian SA. Thyroid function in human pregnancy: IX. Development or retardation of 7-year-old progeny of hypothyroxinemic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125(7):949-57.
40. 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(7):785-92.
41. de Moura DR, Costa JC, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Halpern R, et al. Risk factors for suspected developmental delay at age 2 years in a Brazilian birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(3):211-21.
42. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development—current perspectives. *Endocr Rev.* 1993;14(1):94-106.
43. Schwartz HL, Ross ME, Oppenheimer JH. Lack of effect of thyroid hormone on late fetal rat brain development. *Endocrinol.* 1997;138(8):3119-24.
44. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol.* 2013;79(2):152-62.
45. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer R, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol.* 2011;209(1):1-8.
46. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072-8.
47. Williams G. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):784-94.
48. Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3341-7.
49. Mohan V, Sinha RA, Pathak A, Rastogi L, Kumar P, Pal A, et al. Maternal thyroid hormone deficiency affects the fetal neocortico-genesis by reducing the proliferating pool, rate of neurogenesis and indirect neurogenesis. *Exp Neurol.* 2012;237(2):477-88.
50. 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.* 1999;50(2):149-55.
51. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open.* 2018;8(9):e022837.
52. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):239-45.

53. Chen L-M, Du W-J, Dai J, Zhang Q, Si G-X, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS one*. 2014;9(10):e109364.
54. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(4).
55. Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M, Tal-Posener E, Tomer A, Lieberman D, et al. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up. *J Child Neurol*. 1999;14(11):724-7.
56. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeif H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol*. 2007;22(5):580-7.
57. Lipper E, Lee K, Gartner L, Grellong B. Determinants of neurobehavioral outcome in low-birth-weights infants.. *Pediatrics* 1981;67:502-5.
58. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol*. 2005;63(5):560-5.
59. Martinez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(2):107-13.
60. Baydyuk M, Xu B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:254.
61. Frisca F, Crombie DE, Dottori M, Goldshmit Y, Pébay A. Rho/ROCK pathway is essential to the expansion, differentiation, and morphological rearrangements of human neural stem/progenitor cells induced by lysophosphatidic acid. *J Lipid Res*. 2013;54(5):1192-206.
62. Uesaka T, Nagashimada M, Enomoto H. GDNF signaling levels control migration and neuronal differentiation of enteric ganglion precursors. *J Neurosci*. 2013;33(41):16372-82.
63. Organization WH. Children and neurodevelopmental behavioural intellectual disorders (NDBID), 51p: World Health Organization; 2013.
64. Li J, Zhao Y, He L, Gao X, Wang X, Xie Y. Influence of subclinical hypothyroidism in pregnancy on the intellectual development of their offspring and analysis of Levothyroxine intervention. *J China Med Univ*. 2015;44:64-7.
65. Xia Y, Zhou Y, Zong D, Han L, Li X, Chen F. Impact of mental development in offspring by maternal thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;14:670-2.