

بررسی تأثیر درمان با لووتیروکسین در مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی بر تکامل روان شناختی کودکان، مرور سیستماتیک

دکتر سیما نظریور^۱، دکتر فهیمه رضانی تهرانی^{۳*}، دکتر فریدون عزیزی^۴

۱. استادیار گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین- پیشوا، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه اندوکرینولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استاد گروه اندوکرینولوژی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۸/۰۶

خلاصه

مقدمه: مطالعات متعددی ارتباط بین اختلالات تیروئید مادران در دوران بارداری و اختلالات عصبی در کودکان را مورد بررسی قرار داده‌اند و نقش قابل توجه هورمون‌های تیروئیدی مادر در تمام مراحل رشد سلول‌های مغزی کودکان غیرقابل انکار می‌باشد. علی‌رغم مطالعات انجام شده، هنوز در مورد اینکه آیا درمان با لووتیروکسین در نارسایی هورمون تیروئید مادر باعث بهبود نتایج تکامل عصبی در کودکان می‌شود، اطمینان کافی وجود ندارد. مطالعه مرور سیستماتیک حاضر با هدف بررسی اثر درمان با لووتیروکسین در زنان باردار مبتلا به اختلالات تیروئیدی بر تکامل عصبی کودکان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک، پایگاه‌های PubMed، Web of Science، Wiley، Google Scholar، Science direct و Scopus databases از سال ۲۰۱۹-۱۹۵۰ برای یافتن مقالات مرتبط انگلیسی با کلمات کلیدی مناسب مورد جستجو قرار گرفتند. در این بررسی از انواع مطالعات از قبیل کارآزمایی بالینی تصادفی شده، کوهورت، مورد شاهدهی و گزارش موردی استفاده گردید. از بین ۳۴۳ مقاله مرتبط در جستجوی اولیه، در نهایت ۹ مطالعه واجد شرایط مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۹ مطالعه انجام شده در این زمینه، ۷ مطالعه نشان دادند که تجویز لووتیروکسین به مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی، هیچ تأثیر معنی‌داری بر عملکرد شناختی کودکان و یا سایر شاخص‌های توسعه عصبی ندارد و تنها در یک مطالعه گزارش موردی و یک مطالعه با ۱۳ نمونه مورد بررسی، درمان منجر به بهبود تکامل هوشی عصبی کودکان شده بود.

نتیجه‌گیری: درمان با لووتیروکسین در زنان باردار مبتلا به اختلالات تیروئید، تأثیری بر بهبود تکامل عصبی کودکان ندارد.

کلمات کلیدی: اختلالات تیروئید، بارداری، تکامل عصبی، فرزندان، کم‌کاری تیروئید، لووتیروکسین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰؛ پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com

مقدمه

هورمون‌های تیروئید، اثر مهمی در تکامل سیستم عصبی مرکزی در دوران قبل و بعد از تولد دارند. از آنجا که این هورمون‌ها فرآیندهای تمایز مغزی را تنظیم می‌کنند، هر اختلالی در عملکرد تیروئید و تغییر در ذخیره هورمون‌های تیروئید در طول تکامل سیستم عصبی، منجر به تغییرات شدید و غیرقابل برگشت در ساختار و عملکرد مغز می‌گردد (۱)؛ به طوری که کمبود هورمون تیروئید در طول نمو سیستم عصبی، سبب تغییر در سلول‌های عصبی و ایجاد اختلال در بلوغ سلول‌های عصبی می‌گردند (۲).

مطالعات متعدد نقش قابل توجه هورمون‌های تیروئیدی مادر را در تمام مراحل رشد سلول‌های مغزی کودکان نشان داده‌اند (۳، ۴). در سه ماهه اول بارداری، زمانی که تیروئید جنین هنوز در حال توسعه است، هورمون‌های تیروئیدی جنین به طور کامل وابسته به مادر می‌باشند، اما بعد از این مرحله مادر و جنین هر دو به رفع این نیاز کمک می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که در تکامل اولیه مغز جنین، حضور گیرنده‌های هسته‌ای خاص و هورمون‌های تیروئید در مغز جنین در هفته هشتم حاملگی و T4 آزاد در مایعات سلولی و آمنیوتیک، تحت تأثیر نقش هورمون‌های تیروئید می‌باشند (۵).

هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی آشکار، هر دو عوامل خطرزای شناخته شده برای پیامدهای نامطلوب مختلف برای مادر و جنین می‌باشند (۶، ۷). در مقایسه با هیپوتیروئیدی آشکار، اطلاعات موجود در مورد نتایج نامطلوب حاملگی در مادران و کودکان در موارد تحت بالینی یا اتوایمون اختلالات تیروئیدی کافی نبوده و داده‌های مربوط به رشد عصب روان‌شناختی فرزندان در مادر مبتلا نیز محدود و متناقض هستند (۸-۱۱).

در مورد درمان این اختلالات در بارداری نیز در حالی که اثربخشی درمان کم‌کاری آشکار تیروئید در پیشگیری از پیامدهای زایمانی و نوزادی به اثبات رسیده است، اما در حال حاضر در ارتباط با درمان کم‌کاری تحت بالینی تیروئید شواهد کافی وجود نداشته و این مسئله هنوز مورد سؤال می‌باشد و مزایای درمان در جنین‌زانی مشخص نیست. علی‌رغم نتایج گزارش شده در مطالعات

مشاهده‌ای مبنی بر وجود ارتباط معنی‌دار بین اختلالات خفیف تیروئید در حاملگی با عوارض حاملگی یا اختلالات عصبی شناختی در فرزندان، در کارآزمایی‌های بالینی محدود، درمان انجام شده در زنان باردار مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی^۱ (SCH) یا هیپوتیروکسمی مادر، هیچ‌گونه اثربخشی در بهبود پیامدهای حاملگی و یا حتی عملکرد شناختی در کودکانشان نشان داده نشده است (۲۳-۱۲).

نتایج مطالعات بر روی تأثیرات اختلالات اتوایمیون تیروئید مادر بر تکامل شناختی در کودکان نیز متفاوت است. پاپ و همکاران (۱۹۹۵) گزارش دادند که نمرات تکامل عصبی کودکان متولد شده از مادران TPOAb مثبت (TPOAb⁺) به طور قابل توجهی بدتر از کودکان متولد شده از مادران TPOAb منفی (TPOAb⁻) است (۲۴). مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که رشد ذهنی و حرکتی کودکان با سن ۳۰-۲۵ ماهگی با اختلالات تیروئید مادر در ۲۰-۱۶ هفته بارداری مرتبط است و هیپوتیروئیدسم تحت بالینی یا یوتیروئیدی با سطوح بالای TPOAb در مادران می‌تواند به عنوان پیش‌بینی کننده نمرات پایین تکامل حرکتی و ذهنی باشد (۱۷). قصابیان و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان دادند که تیتراهای بالاتر TPOAb در دوران بارداری با افزایش خطر کمبود توجه/بیش‌فعالی در کودکان همراه است (۲۵). در مقابل ویلیامز و همکاران (۲۰۱۳) هیچ شواهدی از ارتباط بین سطح TPOAb مادر و TSH و نتیجه تکامل عصبی نشان ندادند (۲۶). این اثر نامطلوب در مطالعه غربالگری کنترل شده تیروئید در بارداری^۲ (CATS) نیز که به منظور ارزیابی اثر درمان زنان باردار مبتلا به SCH بر وضعیت شناختی کودکان انجام شد، مشاهده نگردید و هیچ تفاوتی در IQ در سن ۳ و ۹/۵ سالگی بین کودکان متولد شده از مادران مبتلا به SCH درمان شده و بدون درمان مشاهده نشد (۲۷، ۲۸). همچنین در مطالعه کاسی و همکاران (۲۰۱۷) و لازروس و همکاران (۲۰۱۲)، درمان مادری برای

¹ Subclinical hypothyroidism

² Controlled Antenatal Thyroid Screening

هیپوتیروئیدی تحت بالینی، باعث بهبود عملکرد شناختی در کودکان نگرید (۲۱، ۲۳).

از آنجا که نتایج مطالعات مشاهده‌ای متعدد، نشان‌دهنده پیامدهای نامطلوب حاملگی شامل سقط جنین، مرگ جنین، زایمان زودرس، دیابت حاملگی، فشارخون حاملگی، اکلامپسی، انقباض جفتی، وزن کم هنگام تولد، آپگار دقیقه ۵ کمتر از ۷ (۲۹-۳۱) و همچنین IQ پایین‌تر دوران کودکی در موارد هیپوتیروئیدی تحت بالینی مادر در دوران بارداری بوده‌اند (۱۶، ۳۲)، در نتیجه علی‌رغم کمبود کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده کافی، بسیاری از سازمان‌های بهداشتی از درمان جایگزینی لووتیروکسین برای زنان مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئیدی که در دوران بارداری تشخیص داده شده بودند، حمایت کرده‌اند (۳۳). این توصیه‌ها توسط یک باور اساسی در مورد فیزیولوژیک بودن درمان با لووتیروکسین حمایت می‌گردد، ولی با توجه به نتایج بررسی‌های مختلف مبنی بر افزایش خطر ابتلاء به پره‌اکلامپسی، نوزادان کوچک برای سن حاملگی (SGA)^۱ (۳۵)، زایمان زودرس، دیابت بارداری و در واقع ضریب هوشی پایین در کودکان در موارد تجویز نامناسب لووتیروکسین و یا افزایش T4 آزاد (حتی در محدوده پرکاری تحت بالینی تیروئید)، به‌نظر می‌رسد درمان لووتیروکسین در دوران بارداری که اغلب در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری انجام می‌شود، ممکن است خطر بالقوه روی پیامدهای تکامل عصبی کودک را در پی داشته باشد (۳۰، ۳۲، ۳۴). از این رو با توجه به این واقعیت، مطالعه مرور سیستماتیک حاضر با هدف تعیین تأثیر درمان یا لووتیروکسین در دوران بارداری (در مقایسه با دارونما یا بدون درمان) برای ارزیابی تأثیر این درمان بر تکامل کودکان انجام شد.

روش کار

در این مرور نظام‌مند جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های PubMed (شامل Medline)، Web of Science، Google Scholar، Wiley، Science direct و Scopus databases از سال ۲۰۱۹-۱۹۵۰

برای یافتن مقالات مرتبط انگلیسی با کلمات کلیدی مناسب مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو بر اساس کلمات کلیدی در عنوان، چکیده و واژه‌های کلیدی، بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱۱ اسفند ۱۳۹۷ برابر ۲ مارس ۲۰۱۹ انجام گردید. در این جستجو از کلمات کلیدی: "Levothyroxine" یا "LT4" یا "L-thyroxine" یا "maternal" یا "pregnancy" یا "treatment" یا "development" و "offspring" یا "children" برای یافتن مطالعات مرتبط با هدف پژوهش استفاده شد. در جستجوی مقالات، تنها از مطالعاتی که در آنها تجویز لووتیروکسین در بارداری انجام شده بود، استفاده گردید. مطالعاتی که دارای شواهد کافی نبودند (از قبیل گزارش کنفرانس‌ها و سخنرانی‌ها) کنار گذاشته شدند. از تمام منابع که به احتمال زیاد در راستای هدف مورد مطالعه بودند، مقالات کامل انتخاب شدند. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: مقالات تحقیقی با موضوع مرتبط با بررسی تکامل کودکان متولد شده از مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی که تجویز لووتیروکسین در بارداری برایشان تجویز شده بود. 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 و همچنین مطالعاتی بودند که در آنها درمان با لووتیروکسین در طول بارداری انجام نشده بود و یا دارای داده‌های روشن نبودند و مناسب به نظر نمی‌رسیدند.

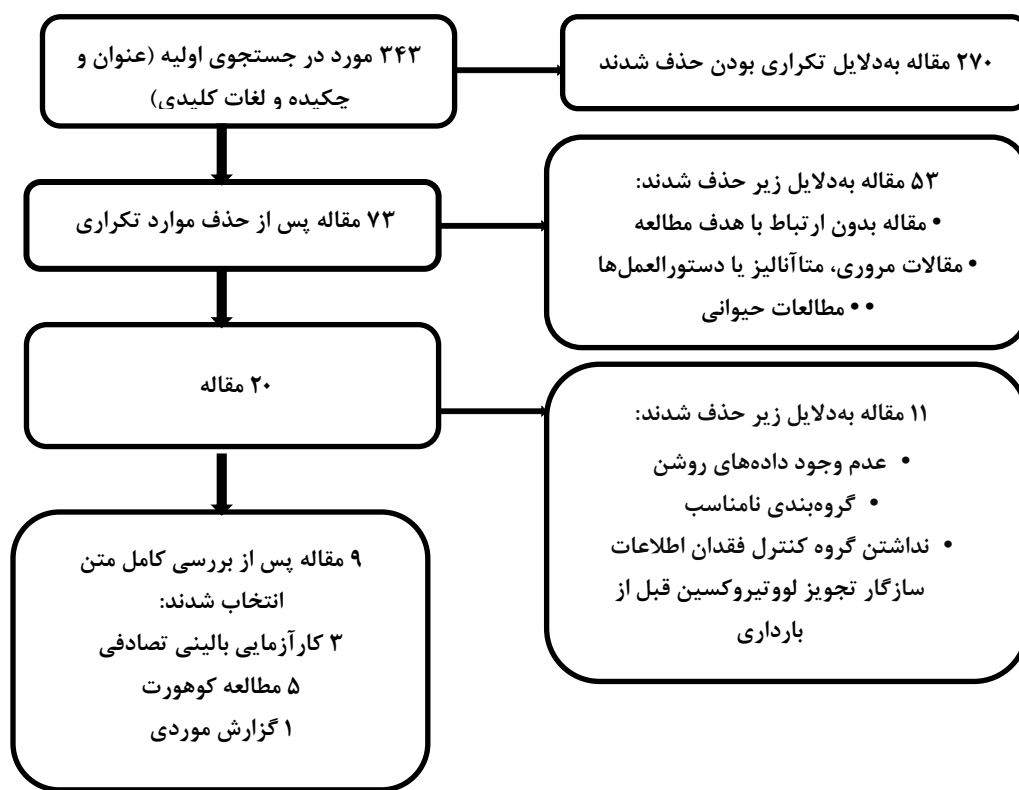
در این بررسی از انواع مطالعات از قبیل کارآزمایی بالینی تصادفی شده، کوهورت (آینده‌نگر و گذشته‌نگر)، موردی شاهدهی و مقطعی انجام شده در زمینه بررسی وضعیت تکاملی کودکان در مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی درمان شده با لووتیروکسین در بارداری استفاده شد.

در تمامی مراحل، انتخاب مقالات توسط دو پژوهشگر به‌طور جداگانه انجام گرفت. مواردی که مورد اختلاف بودند، توافق بر اساس بحث و اظهار نظر علمی صورت گرفت. مطالعات در سه مرحله بررسی و انتخاب شدند:

¹ Small for gestational age

مطالعه و ابزار مورد استفاده جهت ارزیابی وضعیت تکاملی کودکان، موارد لازم را ثبت نمودند. بر این اساس در جستجوی سیستماتیک پایگاه‌ها، ۳۴۳ مقاله مرتبط احتمالی شناسایی شدند که بعد از بررسی عناوین، ۲۶۹ مقاله به دلیل تکراری بودن حذف شدند و ۷۳ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که از این میان، ۵۳ مورد به دلیل عدم ارتباط با موضوع حذف شدند. با بررسی متن کامل ۲۰ مقاله، ۱۱ مقاله نیز به دلیل نداشتن معیارهای مورد نظر از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۹ مطالعه استفاده گردید (شکل ۱). مشخصات مطالعات بررسی شده در جدول ۱ نشان داده شده است.

در مرحله نخست مقالات استخراج شده بر اساس جستجوی در پایگاه‌های مختلف به نرم‌افزار مدیریت مراجع (Endnote) منتقل شدند. در مرحله دوم چکیده 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، مقالات نهایی برای مرور سیستماتیک انتخاب شدند. پس از مشخص شدن مطالعات، پژوهشگران با استفاده از چک‌لیست 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



شکل ۱- فلوچارت ورود مقالات به مطالعه

جدول ۱- مشخصات مطالعات بررسی شده در زمینه اثرات درمان با لووتیروکسین در دوران بارداری بر تکامل عصبی کودکان

رفرنس/ سال	محل مطالعه	نوع مطالعه	شرکت کنندگان	سن بررسی کودکان	پیامدها
گیاکالون و همکاران (۲۰۱۸) (۳۷)	ایتالیا	کوهورت	۳۵۱ زن باردار، ۵۰ کودک با مصرف لووتیروکسین در مادر، ۵۰ کودک بدون مصرف لووتیروکسین در مادر	۶-۱۴ سالگی	تفاوتی در عملکرد شناختی کودکان در گروه درمان و بدون درمان وجود نداشت.
هالس و همکاران (۲۰۱۸) (۳۸)	انگلستان	کوهورت	۷۵۳ مادر مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید، ۳۰۳ کودک با مصرف لووتیروکسین در مادر، ۳۰۶ کودک بدون مصرف لووتیروکسین در مادر	۳ سالگی	هیچ اثر معنی داری از درمان وجود نداشت.
کاسی و همکاران (۲۰۱۷) (۲۱)	آمریکا	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۲۰۳ زن باردار مبتلا به SCH یا هیپوتیروکسینیا، ۵۷۷ کودک با مصرف لووتیروکسین در مادر، ۵۷۹ کودک با مصرف پلاسیو در مادر	۵ سالگی	هیچ تأثیر معنی داری در درمان با لووتیروکسین بر عملکرد شناختی کودکان و یا سایر شاخص های توسعه عصبی مشاهده نشد.
هرشمن و همکاران (۲۰۱۷) (۲۲)	آمریکا	کارآزمایی بالینی تصادفی	۶۷۷ زن باردار مبتلا به SCH، ۵۲۶ زن مبتلا به هایپوتیروکسینیا	۵ سالگی	درمان باعث بهبود عملکرد شناختی در کودکان نگردید.
مولتی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۹)	ایتالیا	کوهورت	۳۵۹ زن باردار، ۳۰ کودک با مصرف لووتیروکسین در مادر، ۳۰ کودک بدون مصرف لووتیروکسین در مادر	۶-۱۲ سالگی	هیچ تفاوت آماری معنی داری تکامل شناختی در کودکان وجود نداشت.
داونینگ و همکاران (۲۰۱۲) (۴۰)	آمریکا	گزارش موردی	۳ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی و کودکان آنها	۵/۴ سالگی	کودکان دارای نمره متوسط یا بالاتر از متوسط در تمام پارامترها بودند.
لازاروس و همکاران (۲۰۱۲) (۲۳)	انگلستان	کارآزمایی بالینی	۱۰۵۰ زن باردار با تست مثبت تیروئیدی، ۳۹۰ کودک با مصرف لووتیروکسین در مادر، ۴۰۴ کودک بدون مصرف لووتیروکسین در مادر	۳ سالگی	درمان مادران برای کم کاری تیروئید باعث بهبود عملکرد شناختی در کودکان نگردید.
کاساتکینا و همکاران (۲۰۰۶) (۴۱)	روسیه	کوهورت	۱۳ زن باردار مبتلا به هیپوتیروکسینیا و کودکان آنها	۶، ۹ و ۱۲ ماهگی	درمان منجر به بهبود هوشی عصبی کودکان گردید.
هادو و همکاران (۱۹۹۹) (۱۶)	آمریکا	کوهورت	۶۲ زن باردار مبتلا به هیپوتیروئیدی، ۱۴ کودک با مصرف لووتیروکسین در مادر، ۴۸ کودک بدون مصرف لووتیروکسین در مادر	۷-۹ سالگی	مقایسه نوروفیزیولوژیکی فرزندان زنان تحت درمان با بدون درمان تفاوت معنی داری در بیشتر موارد نشان نداد.

یافته‌ها

مطالعات مختلفی در بیش از ۵۰ سال، تأثیر هیپوتیروئیدیسم را بر پیامدهای بارداری و کودکان ارزیابی کرده‌اند. یکی از پیامدهای مورد بررسی، تکامل عصبی کودکان متولد شده از مادران با اختلالات تیروئیدی می‌باشد. سال‌ها پیش مان و همکاران (۱۹۷۱)، (۱۹۹۱) مشاهده کردند که ضریب هوشی (IQ) کودکان متولد شده از مادران مبتلا به کم کاری تیروئید که درمان کافی نشده بودند، به طور معنی داری کاهش یافته بود (۱۰، ۱۱). پس از آن نیز مطالعات دیگری نشان دادند که

ارزیابی کیفیت مقالات با استفاده از ۳ ابزار انجام شد. برای مطالعات کوهورت از مقیاس نیوکاسل اوتاوا^۱، برای مطالعات کارآزمایی بالینی از چک لیست کانسورت و برای گزارش موردی از مقیاس موارد^۲ استفاده گردید (۴۴-۴۲).

نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات نشان داد که از ۹ مطالعه ورودی، ۳ مطالعه (۳۳٪) کیفیت متوسط و ۶ مطالعه (۶۷٪) کیفیت بالا داشتند.

¹ Newcastle-Ottawa

² Murad

مطالعات مربوط به اثر میزان T4 و هیپوتیروکسینمیا

مطالعات متعددی نشان دادند که غلظت‌های پایین تیروکسین آزاد (FT4) با پیامدهای نامطلوب در فرزندان همراه است. پاپ و همکاران (۱۹۹۹) نتایج حاصل از تکامل کودکان متولد شده از زنان با سطوح پایین T4 در سه ماهه اول بارداری را مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که غلظت پایین FT4 پلاسمای مادر در اوایل بارداری ممکن است یکی از عوامل خطر مهم برای اختلال تکامل در کودکان باشد (۱۸). نتایج مطالعه پاپ و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که هیپوتیروکسینمی ایزوله با شاخص رشد پایین در کودکان ۱۰ ماهه همراه است. این مشاهدات بعداً توسط همان گروه بر اساس یک مطالعه کوهورت بزرگ‌تر در کودکان ۱ و ۲ ساله تأیید شد (۵۴).

این نتایج توسط ورمیگلیو و همکاران (۲۰۰۴) نیز در مطالعه‌ای که در آن تکامل عصبی-روان‌شناختی کودکان متولد شده در یک ناحیه با کمبود نسبی ید با کودکان متولد شده در یک ناحیه با ید کافی مقایسه گردید، تأیید شد. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان شیوع اختلال کم‌توجهی و بیش‌فعالی و همچنین کاهش IQ در فرزندان مادرانی که دارای میزان پایین‌تر FT4 در طی بارداری بودند، در مقایسه با کنترل بالاتر بود (۵۵). به‌همین ترتیب، در مطالعه کویسترا و همکاران (۲۰۰۶) نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروکسینمی در ارزیابی انجام شده در ۳ هفته پس از زایمان با مقیاس ارزیابی رفتاری نوزادان، نمرات پایین‌تری نسبت به کودکان متولد شده از مادران با میزان بالاتر FT4 داشتند (۵۶).

مطالعه مشابهی نیز در چین نشان داد که کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروکسینمی یا SCH، یا TPO Ab مثبت در ۲۰-۱۶ هفته بارداری دارای IQ و نمرات حرکتی کمتری از گروه کنترل بودند (۱۷).

یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت در هلند نیز که شامل ۳۶۵۹ کودک و مادرشان بود، نشان داد که هر دو هیپوتیروکسینمی در مادران با خطر بالاتری از اختلال زبان در ۱۸ و ۳۰ ماهگی همراه است. هیپوتیروکسینمی

هیپوتیروئیدی مادر در دوران بارداری، یک عامل خطر برای توسعه عصبی رفتاری غیرطبیعی کودک بوده و می‌تواند بر رفتار عصبی جنین تأثیر بگذارد و کودکان متولد شده از این مادران در مقایسه با گروه کنترل، نمرات ضریب هوش (IQ) نسبتاً پایین‌تری دارند (۱۶)، (۴۷-۴۵).

مطالعات مربوط به هیپوتیروئیدی تحت بالینی

در سال ۱۹۹۹، هادو و همکاران، اولین مطالعه آینده‌نگر با مقیاس بزرگ در مورد پیامدهای کودکان متولد شده در مادران مبتلا به SCH در دوران بارداری را گزارش کردند (۱۶). این بررسی گسترده روان‌شناسی بر روی کودکان مدرسه نشان داد که ضریب هوشی کودکان متولد شده از زنان مبتلا به SCH بدون درمان، به‌طور متوسط ۷ نمره کمتر از میانگین IQ کودکان متولد شده در زنان سالم و زنان تحت درمان با تیروکسین بود (۱۶). مطالعه لی و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان داد که اختلالات تحت بالینی تیروئید مادر بین ۲۰-۱۶ هفته حاملگی ممکن است منجر به بروز اختلالات تکامل ذهنی و حرکتی کودکان متولد شده گردد (۴۸). 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 نشان‌دهنده میانگین پایین‌تر شاخص رشد ذهنی و تأخیر در رشد مغز کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری بود (۱۷)، (۴۹-۵۱).

برخی مطالعات دیگر نیز نتایج متفاوتی را نشان دادند. از جمله در مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۵) نمرات آزمون تکامل عصبی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به SCH با نوزادان متولد شده از مادران با تیروئید طبیعی مشابه بود و کمبود قابل توجهی در توسعه عصبی در کودکان تا سن ۲۴ ماهگی مشاهده نشد (۵۲).

همچنین مطالعه متآنالیز لیو و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که ابتلاء به SCH در دوران بارداری با افزایش خطر ابتلاء به پیامدهای بد از جمله تأخیر در رشد فکری و حرکتی در کودکان همراه است (۵۳).

شدید مادر همچنین خطر بالاتری از تأخیر شناختی غیرکلامی را پیش‌بینی کرد (۵۷). در مطالعه نوتن و همکاران (۲۰۱۵) در هلند نیز هیپوتیروکسینمی مادران در پایان سه ماهه اول با کاهش عملکرد در آزمون محاسباتی در فرزندان ۵ ساله همراه بود (۵۸).

مطالعه کوهورت پاکیلا و همکاران (۲۰۱۵) در فنلاند روی کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی و هیپوتیروکسینمیا در ۸ و ۱۶ سالگی نشان داد که اختلال عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری اولیه با عملکرد تحصیلی پایین در نوجوانان همراه است (۵۰).

مطالعات متآنالیز انجام شده بر مطالعه اثر کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و هایپوتیروکسینمیا در مادران بر تکامل عصبی کودکان نیز نتایج مطالعات مختلف را تأیید نمودند؛ به طوری که متآنالیز تامسون و همکاران (۲۰۱۸) که روی ۳۹ مطالعه انجام شد، نشان داد که کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و هایپوتیروکسینمیا در مادران با شاخص‌های ناتوانی ذهنی در فرزندان همراه است (۵۹).

مطالعات مربوط به تجویز لووتیروکسین

نظر به یک باور اساسی در مورد فیزیولوژیک بودن درمان با لووتیروکسین، برخی مطالعات به بررسی تأثیر تجویز لووتیروکسین در مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی بر تکامل عصبی کودکان پرداختند.

نتایج مطالعات انجام شده در زمینه بررسی تأثیر مصرف لووتیروکسین در مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی بر تکامل عصبی کودکان متولد شده در جدول ۱ خلاصه شده است. از ۹ مطالعه انجام شده در این زمینه، ۷ مطالعه نشان دادند که تجویز لووتیروکسین به مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی، هیچ تأثیر معنی‌داری بر عملکرد شناختی کودکان و یا سایر شاخص‌های توسعه عصبی ندارد (۱۶، ۲۳-۲۱، ۳۹-۳۷) و تنها در یک گزارش مورد و یک مطالعه با ۱۳ نمونه مورد بررسی، درمان منجر به بهبود تکامل هوشی عصبی کودکان گردید (۴۰، ۴۱).

مطالعه متآنالیز تامسون و همکاران (۲۰۱۸) انجام شده روی مطالعات کارآزمایی بالینی، هیچ شواهدی مبنی بر اینکه درمان با لووتیروکسین در مادران مبتلا به

هیپوتیروکسینمی یا کم‌کاری تحت بالینی تیروئید می‌تواند باعث کاهش شیوع کم‌هوشی در کودکان شود را نشان نداد (۵۹).

بحث

بررسی سیستماتیک حاضر که با هدف بررسی اثر درمان زنان باردار مبتلا به اختلالات تیروئیدی بر تکامل عصبی کودکان انجام شد، حاکی از عدم وجود تأثیر درمان با لووتیروکسین در دوران بارداری بر تکامل عصبی کودکان متولد شده در اکثر مطالعات بود.

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 ضروری است. به همین دلیل عرضه مناسب هورمون‌های تیروئید از ابتدای بارداری برای توسعه عصبی جنین ضروری است (۶۰، ۶۱). از آنجا که فعالیت تیروئید جنین قبل از سه ماهه دوم بارداری شروع نمی‌شود، در نیمه اول بارداری، جنین در حال رشد به طور کامل به هورمون‌های تیروئید مادر که از جفت عبور می‌کند، وابسته می‌باشد (۴، ۶۲). قبل از تولید هورمون‌های تیروئید در جنین (شروع در ۱۸ هفته حاملگی)، تنها منبع جنین هورمون تیروئید، از طریق انتقال جفتی هورمون تیروئید مادر است (۶۳). در واقع قبل از هفته ۲۰ بارداری، تکامل مغز جنین وابسته به هورمون تیروئید مادر است (۶۴). حتی بعد از شروع تولید هورمون تیروئید جنین، جنین همچنان به هورمون‌های مادرزادی تیروئید متکی است (۶۳). T4 می‌تواند از سد خونی مغزی جنین عبور کرده و برای تکامل مغز از ابتدای بارداری ضروری می‌باشد (۴، ۶۵).

برخی از مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر، نشان داده‌اند که حتی نارسایی خفیف هورمون تیروئیدی مادری (از جمله کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و هیپوتیروکسینمیای ایزوله) در دوران بارداری با انواع مختلف اختلالات روان‌شناختی در کودکان همراه است (۱۶، ۵۵، ۶۶). درحالی که مطالعات دیگر، نتایج متضادی را نشان داده‌اند (۶۷، ۶۸).

بلا در مادران و کمبود IQ کودک نشان می‌دهد که درمان لووتیروکسین در دوران بارداری، که اغلب در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری مدنظر قرار می‌گیرد، باید با احتیاط صورت گیرد (۳۲).

نتایج اکثر مطالعات مورد بررسی در مرور سیستماتیک حاضر، بیانگر عدم وجود تأثیر درمان با لووتیروکسین در دوران بارداری بر تکامل عصبی کودکان متولد شده بودند؛ به طوری که در اکثر مطالعات نتایج به‌دست آمده از ارزیابی تکامل عصبی شناختی کودکان متولد شده از مادران تحت درمان تفاوتی با کودکان مادران بدون درمان در بارداری نداشته و درمان باعث بهبود عملکرد شناختی در کودکان نگردیده است.

با توجه به این نتایج، شاید بتوان چنین گفت که تأثیر درمان مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی با تأثیر بر عملکرد تیروئید در کودکان قابل توجه می‌باشد، درحالی که مطالعه رولی و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که درمان مادران با L-تیروکسین در دوران بارداری با عملکرد تیروئید نوزادان ارتباط ندارد (۶۹).

در مطالعات بررسی شده در این مرور سیستماتیک، تنها دو مطالعه نتایج متفاوتی در بر داشتند. یکی مطالعه داوینینگ و همکاران (۲۰۱۲) بود که گزارش موردی را در ۳ زن مبتلا به هیپوتیروئیدی و کودکان آنها بیان نمودند (۴۰) و دیگری مطالعه کاساتکینا و همکاران (۲۰۰۶) (۴۱) بود. تفاوت نتیجه مطالعه کاساتکینا و همکاران (۲۰۰۶) با مطالعات دیگر را شاید بتوان به تعداد نمونه کمتر و نیز سن بررسی متفاوت کودکان نسبت داد (۴۱). در مطالعه کاساتکینا و همکاران (۲۰۰۶) بررسی تکامل عصبی کودکان تا سن یک سالگی انجام شده بود، درحالی که در سایر مطالعات ذکر شده در سنین بالاتر انجام شده بود. مطالعه متآنالیز تامسون و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که کم‌کاری تحت بالینی تیروئید و هایپوتیروکسینمیا در مادران با شاخص‌های ناتوانی ذهنی در فرزندان همراه است (۵۹).

سایر بررسی‌های سیستماتیک و متآنالیزهای انجام شده روی مطالعات کارآزمایی بالینی در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی یا هیپوتیروکسینمیا در بارداری نیز، هیچ اثر مطلوبی از درمان با لووتیروکسین بر

در مقایسه با هیپوتیروئیدی آشکار، داده‌های مربوط به رشد عصب روان‌شناختی فرزندان در مادر مبتلا به SCH، کمیاب، متغیر و ناسازگار هستند (۱۰، ۱۱). مطالعات مشاهده‌ای انجام شده روی هیپوتیروئیدی تحت بالینی در دوران بارداری، دو فرضیه اساسی را برای ارتباط هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی تشخیص داده شده در حاملگی و پیامدهای نامطلوب حاملگی مطرح می‌سازند: فرضیه اول این است که هیپوتیروئیدی تحت بالینی از طریق تغییر مکانیسم‌های فیزیولوژیک، به‌طور مستقیم باعث ایجاد عوارض حاملگی می‌شود. از آنجایی که کم‌کاری تیروئید در نوزادان نارس به‌عنوان یک علت ثابت شده در اختلال تکامل عصبی در دوران کودکی است، چنین تصور می‌شود که عدم درمان کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در مادران ممکن است بر تکامل مغز جنین تأثیر سوء بگذارد. همچنین تصور بر این است که هیپوتیروئیدی تحت بالینی ممکن است باعث ایجاد اختلال در تکامل جفتی رحمی گردیده و منجر به نارسایی جفتی شود که خود می‌تواند منجر به ایجاد پیامدهای نامطلوب بارداری گردد (۳۶).

در مقابل، فرضیه دوم بیان می‌کند که اختلال در دستگاه جفتی رحمی در اوایل بارداری به‌طور مستقیم منجر به اختلال در تست‌های عملکرد تیروئید مادر و همچنین عوارض حاملگی می‌گردد. بنابراین درمان با لووتیروکسین در موارد کم‌کاری تحت بالینی تیروئید در دوران بارداری با در نظر گرفتن فرضیه اول، می‌تواند به بهبود نتایج بالینی کمک نماید، درحالی که در مورد فرضیه دوم، این درمان به‌علت متفاوت بودن پاتوفیزیولوژی، نمی‌تواند نتایج حاملگی را بهبود بخشد (۳۶).

علی‌رغم مطالعات انجام شده، هنوز در مورد اینکه آیا درمان با لووتیروکسین در نارسایی هورمون تیروئید مادر باعث بهبود نتایج تکامل عصبی در کودکان می‌شود، اطمینان کافی وجود ندارد. این مشاهدات باعث شده که پاسخ این سؤال که آیا همه زنان باردار باید برای اختلال عملکرد تیروئید تحت درمان قرار گیرند؟ مورد بحث باشد. از طرف دیگر در برخی مطالعات هر دو غلظت کم و همچنین بالای تیروکسین آزاد مادر در دوران بارداری، با IQ پایین در نوزادان همراه بود. ارتباط تیروکسین آزاد

انجام شده که قابلیت ورود به مرور سیستماتیک را داشتند، یافت نگردیده و اطلاعات آنها مورد استفاده واقع نشده باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج اکثر مقالات، نشان‌دهنده عدم تأثیر تجویز لووتیروکسین در دوران بارداری بر تکامل عصبی کودکان متولد شده بودند؛ هرچند برخی مطالعات، نشان‌دهنده تأثیر مداخله مذکور بودند. از آنجا که به‌نظر می‌رسد درمان با لووتیروکسین در دوران بارداری، که اغلب در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری انجام می‌شود، ممکن است خطر بالقوه‌ای روی پیامدهای تکامل عصبی کودک داشته باشد، این موضوع لزوم توجه بیشتر بر مطالعات انجام شده پیرامون بکارگیری لووتیروکسین در درمان مادران مبتلا به اختلالات تیروئیدی به‌خصوص در موارد تحت بالینی را مطرح می‌نماید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پژوهشکده غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دلیل حمایت مالی از پژوهش حاضر، تشکر و قدردانی می‌گردد.

پیامدهای بارداری و نوزادی و نیز تکامل عصبی در دوران کودکی نشان نداد (۳۶، ۵۹، ۷۰). یکی از موارد مطرح شده، زمان استفاده از لووتیروکسین می‌باشد. برخی پژوهشگران معتقدند که نتیجه منفی درمان با لووتیروکسین می‌تواند به‌این‌دلیل باشد که درمان در دوران بارداری بسیار دیر آغاز شده است تا بتواند تأثیر عمده‌ای بر رشد مغز داشته باشد (۷۰)، ولی با توجه به اینکه علی‌رغم نتیجه یکسان، زمان شروع درمان در مطالعات مختلف متفاوت بوده، شاید بتوان گفت که زمان شروع درمان لووتیروکسین، تأثیری در نتیجه درمان بر تکامل شناختی کودکان ندارد (۳۶).

این یافته‌ها، دستورالعمل‌های بالینی کنونی که استفاده از درمان لووتیروکسین را برای درمان زنان باردار مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید توصیه می‌کنند، را مورد چالش قرار می‌دهد (۳۳).

این مطالعه با محدودیت‌هایی نیز مواجه بود؛ از جمله محدودیت‌های این مرور سیستماتیک می‌توان به تعداد محدود مقالات در مورد تأثیر درمان با لووتیروکسین در مادران بر تکامل عصبی کودکان متولد اشاره نمود. محدودیت بعدی، عدم تعیین ارزش کیفی هر یک از مطالعات مورد استفاده در مطالعه حاضر بود. محدودیت دیگر، عدم امکان استفاده از مقالات تمام‌متنی بود که به زبان غیرانگلیسی در دسترس بودند. همچنین با وجود جستجوی گسترده مقالات، امکان دارد برخی مطالعات

منابع

1. Borhani HM, Pasand MH, Alipour F. The role of thyroid hormones in the central nervous system. *Neurosc J Shefaye Khatam* 2017; 5(4):87-97. (Persian).
2. Bianco AC. Metabolic effects of thyroid hormones-beyond traditional prospects. *Thyroid* 2008; 18(2):99-100.
3. 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.
4. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):3975-87.
5. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321(1):13-6.
6. Krassas G, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5):702-55.
7. Sajedi F, Vameghi MP, Gorgani SH, Pour SS. Motor developmental delay in 7500 Iranian infants: prevalence and risk factors. *Iran J Child Neurol* 2009; 3(3):43-50.
8. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee 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.
9. 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.

10. Man EB, Brown J, Serunian S. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21(4):227-39.
11. 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.
12. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8 Suppl):S1-7.
13. El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med* 2012; 5:227-30.
14. Glinoe D, Riahi M, Grün J, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1):197-204.
15. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(2):421-7.
16. Haddow JE, Garbe PL, Miller DT. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341(26):2016-7.
17. 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.
18. 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.
19. Smit B, Kok J, Vulmsa 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.
20. Williams F, Watson J, Ogston S, Hume R, Willatts P, Visser T, et al. Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born \leq 34 weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):1977-85.
21. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376(9):815-25.
22. Hershman JM. Levothyroxine therapy of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy does not improve cognitive function in the offspring. *Clin Thyroidol* 2017; 29(4):132-5.
23. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366(6):493-501.
24. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens J, De Rooy H, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12):3561-6.
25. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, De Rijke YB, Van Mil N, Jaddoe VW, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid* 2012; 22(2):178-86.
26. Williams FL, Watson J, Ogston SA, Visser TJ, Hume R, Willatts P. Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):829-38.
27. Bath SC, Rayman MP. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012; 366(17):1640-1.
28. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal sub-optimal thyroid function on child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4):1583-91.
29. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014; 349:g4929.
30. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ* 2017; 356:i6865.
31. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2016; 26(7):980-6.
32. 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.
33. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3):315-89.
34. Medici M, Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, Gaillard R, de Rijke YB, Visser WE, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12):E2591-8.

35. León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29(2):113-22.
36. 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.
37. Giacalone M, Zirilli A, Moleti M, Alibrandi A. Does the iodized salt therapy of pregnant mothers increase the children IQ? Empirical evidence of a statistical study based on permutation tests. *Qual Quant* 2018; 52(3):1423-35.
38. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradice R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(4):1583-91.
39. Moleti M, Trimarchi F, Tortorella G, Candia Longo A, Giorgianni G, Sturniolo G, et al. Effects of maternal iodine nutrition and thyroid status on cognitive development in offspring: a pilot study. *Thyroid* 2016; 26(2):296-305.
40. Downing S, Halpern L, Carswell J, Brown RS. Severe maternal hypothyroidism corrected prior to the third trimester is associated with normal cognitive outcome in the offspring. *Thyroid* 2012; 22(6):625-30.
41. Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosc Behav Physiol* 2006; 36(6):619-24.
42. 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.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010; 8(1):18.
44. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23(2):60-3.
45. Dieb A, Salam R, Shaheen D, Shaer E. Evaluation of foetal neurological behaviour in hypothyroid pregnant females—a pilot study. *J Matern Fetal Neonat Med* 2018; 32(16):2617-21.
46. Ganaie MA, Charoo BA, Sofi RA, Ahmed A, Bhat JJ. Maternal overt hypothyroidism and neurobehavioral outcome of neonates: a cohort study from an iodine-deficient area of Northern India. *Indian Pediatr* 2015; 52(10):864-6.
47. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl 3):U45-8.
48. Yuanbin L, Teng W, Shan Z, Zhang L, Zhao Y, Xiaohui Y, et al. Effect of maternal subclinical thyroid abnormalities on offspring's intellectual development. *Chin J Endocrinol Metab* 2008; 24(6):601-4.
49. 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.
50. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid* 2015; 25(12):1363-74.
51. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, 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.
52. Chen LM, Chen QS, Jin GX, Si GX, Zhang Q, Ye EL, et al. Effect of gestational subclinical hypothyroidism on early neurodevelopment of offspring. *J Perinatol* 2015; 35(9):678-82.
53. 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):153-61.
54. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59(3):282-8.
55. Vermiglio F, Lo Presti V, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):6054-60.
56. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117(1):161-7.
57. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4227-34.
58. Noten AM, Loomans EM, Vrijkotte TG, van de Ven PM, van Trotsenburg AP, Rotteveel J, et al. Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and school performance in 5-year-old offspring. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(5):563-71.
59. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2018; 88(4):575-84.



60. 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.
61. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer R, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 2011; 209(1):1-8.
62. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 2012; 33(4):842-52.
63. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(2):225-48.
64. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1768-77.
65. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003; 13(11):1005-12.
66. Román GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, De Rijke YB, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol* 2013; 74(5):733-42.
67. 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.
68. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1):E22-8.
69. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr* 2010; 36(1):24.
70. Chen Y, Xue F. The impact of gestational hypothyroxinemia on the cognitive and motor development of offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 22:1-6.
- 71.