

بررسی تغییرات هورمون‌های تیروئید در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی

دکتر باقر لاریجانی^{*}، دکتر وجیهه مرصوصی^{**}، اکرم مرادی، دکتر سیما هاشمی‌پور^{*}

چکیده: هدف از این پژوهش بررسی تغییرات هورمون‌های تیروئید در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی بود. در این مطالعه ۳۹ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف (۱۷ نفر) و شدید (۲۲ نفر) و ۴۲ زن باردار سالم با حاملگی بیش از ۲۰ هفته از نظر تغییرات FT_4 ⁱ، FT_3 ⁱⁱ، T_3RU ⁱⁱⁱ، T_4 ^{iv}، T_3 ^v، TSH ^{vi}، FT_3I ^{vii}، FT_4I ^{viii} و TBG ^{ix} مورد مقایسه قرار گرفتند. بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف در مقایسه با زنان باردار سالم دارای غلظت سرمی TSH بالاتر و میزان سرمی T_4 ، FT_3I و FT_4I پایین‌تر بودند ($P < 0.002$). اما بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید دارای غلظت سرمی FT_4 و TSH بالاتر از زنان باردار سالم بودند. تغییرات مذکور از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.04$). به نظر می‌رسد اختلال در عملکرد تیروئید در موارد خفیف پره‌اکلامپسی به صورت کاهش هورمون‌های تیروئید و افزایش TSH می‌باشد و با افزایش شدت توکسمی، میزان هورمون‌های آزاد تیروئید افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهند. جهت توجیه این یافته نقش عواملی نظیر تأثیر بیماری‌های سیستمیک، افزایش hCG ^x، اختلالات کبدی حاد، وجود اختلال قبلی تیروئید و سایر عوامل شناخته نشده را باید در نظر داشت. جهت پی‌بردن به نقش علت و معلولی این تغییرات در جریان پره‌اکلامپسی باید به بررسی و تحقیقات بیشتری پرداخت.

واژگان کلیدی: بارداری، پره‌اکلامپسی، توکسمی بارداری، اختلالات هورمون‌های تیروئید

مقدمه

جنینی و نوزادی می‌تواند آسیب‌های جدی در جنین و نوزاد ایجاد نماید.

به طور معمول یک بارداری طبیعی با افزایش

هورمون‌های تیروئید برای بسیاری از اعمال بیولوژیک بدن انسان ضروری می‌باشند. فقدان یا کاهش فعالیت غده تیروئید، بخصوص طی دوران رشد انسان اهمیت بسیار زیادی دارد، به طوری که اختلال عملکرد هورمون‌های تیروئید طی دوره رشد

- i - Free thyroxine
- ii- Free T_3
- iii- T_3 resine uptake
- iv- Thyroxine
- v- Triiodothyronine
- vi- Thyroid stimulating hormone
- vii- Free T_3 index
- viii- Free T_4 index
- ix- Thyroid binding globulin
- x- Human chorionic gonadotropin

^{*} دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
^{**} دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، بیمارستان شریعتی، بخش زنان و زایمان

TBG و تیروکسین سرم همراه می‌باشد،^{۱،۲} اما با توجه به پژوهش‌های انجام شده در زمینه حاملگی‌های همراه با عارضه پره‌اکلامپسی، بعضی پژوهشگران مطرح نموده‌اند که ممکن است در این بیماران شاهد وضعیت هیپوتیروئیدی خفیف باشیم.^{۳،۴} این مطلب اهمیت فراوانی دارد چرا که شیوع پره‌اکلامپسی حدود ۵-۸ درصد در کل بارداری‌ها بوده، عوارضی نظیر زایمان زودرس، عقب‌افتادگی رشد داخل رحمی جنین، آسفیکسی قبل از تولد و جدا شدن زودرس جفت را بدنبال دارد.^۲ با وجود مطالعات انجام شده، مسمومیت بارداری هنوز یک پدیده ناشناخته است و به عنوان «بیماری تئوری‌ها» مطرح می‌باشد.^{۱،۲} برخی از محققان مکانیسم‌های ایمنولوژیک و فرایندهای هورمونی را در ایجاد پره‌اکلامپسی مؤثر دانسته‌اند.^{۱،۲،۴} هر چند عده‌ای از این نیز فراتر رفته، اختلالات تیروئید را عامل خطری در افزایش میزان بروز مسمومیت بارداری دانسته‌اند.^۱

مطالعات موجود پیرامون عملکرد تیروئید در موارد پره‌اکلامپسی نشانگر کاهش سطح T_4 تام (TT_4)، T_4 آزاد (FT_4) و افزایش سطح TSH بوده است.^{۴،۵} همچنین بین کاهش T_4 تام، T_3 تام و افزایش TSH با تولد نوزادان کم وزن در مادران دچار پره‌اکلامپسی رابطه معنی‌داری وجود داشته است.^{۶،۷} کاهش TBG نیز هر چند در تمام مطالعات تأیید نگردیده ولی با تولد نوزادان کم وزن^{۷،۸} و نیز سقط عادی^۹ ارتباط مستقیمی دارد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مشاهده‌ای مورد - شاهدهی می‌باشد. جامعه مورد بررسی زنان بارداری بودند که بیست هفته یا بیشتر از اولین روز آخرین

قاعدگی‌شان^۱ (LMP) می‌گذشت. گروه مورد به دو دسته پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید تقسیم شدند و از بین بیمارانی که با تشخیص افزایش فشارخون ناشی از حاملگی طی مرداد ماه ۱۳۷۵ در بخش‌های زنان و مامایی بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی تهران (امام خمینی، دکتر شریعتی، میرزا کوچک‌خان و آرش) بستری بودند، بصورت تصادفی انتخاب شدند. تشخیص گروه بیمار توسط پزشک متخصص زنان بر اساس معیارهای ذیل صورت گرفته است:

فشارخون بیشتر یا مساوی ۹۰/۱۴۰ میلی‌متر جیوه (در دو نوبت با فاصله حداقل ۶ ساعت)؛ دفع پروتئین در ادرار به مقدار بیشتر یا مساوی ۱+ در نمونه تصادفی ادرار؛ و وجود ادم غیر وابسته به ثقل.

در صورت وجود هر یک از موارد زیر پره‌اکلامپسی از نوع شدید محسوب می‌گردید:

فشارخون سیستولیک بیشتر یا مساوی ۱۶۰ میلی‌متر جیوه؛ فشارخون دیاستولیک بیشتر یا مساوی ۱۱۰ میلی‌متر جیوه؛ دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۵ گرم، افزایش کراتینین سرم بیشتر یا مساوی ۱/۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ترمبوستوپنی کمتر یا مساوی ۱۰۰۰۰۰/pL؛ هیپربیلیروبینمی؛ افزایش آنزیم‌های کبدی؛ ادم ریه و کاهش رشد داخل رحمی جنین.^۲

در بین بیماران، دو بیمار دچار اکلامپسی نیز وجود داشت که در گروه پره‌اکلامپسی شدید قرار گرفتند.

گروه شاهد زنان باردار سالمی بودند که جهت پیگیری‌های دوران بارداری به یکی از درمانگاه‌های مامایی مراجعه نموده‌اند و هیچ‌یک از نشانه‌ها و

i- Last mensrural period

تیروئید به روش رادیوایمنواسی^۱ انجام شدند و شاخص تیروکسین آزاد (FT₄I) نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$FT_4I = TT_4 \times T_3RU/100$$

CV آزمایش‌های T_4 ، T_3 ، FT_4 ، FT_3 ، TSH، T_3RU به ترتیب ۵/۸٪، ۴/۲٪، ۵/۲٪، ۵/۱٪، ۱/۵۵٪ و ۲/۲٪ بود. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون ANOVA استفاده شد و برای تجزیه و تحلیل نتایج از SPSS استفاده گردید.

نتایج

در این مطالعه ۳۹ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۴۲ زن باردار سالم بررسی شدند. از بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی ۴۴/۵۷٪ به پره‌اکلامپسی خفیف و ۵۵/۴۳٪ به نوع شدید مبتلا بودند. متوسط سن فرد و متوسط سن بارداری در گروه‌های شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

میانگین T_3 سرم در گروه شاهد $209/71 \pm 41/67$ ng/dL، در مبتلایان به پره‌اکلامپسی خفیف $203/41 \pm 35/4$ ng/dL و در پره‌اکلامپسی شدید $203/13 \pm 51/48$ ng/dL بود که در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

میانگین FT_3 در گروه شاهد $4/71 \pm 2/04$ ng/dL، در پره‌اکلامپسی خفیف $3/55 \pm 1/12$ ng/dL و در پره‌اکلامپسی شدید $5/45 \pm 2/03$ ng/dL بود. میانگین FT_3 در پره‌اکلامپسی خفیف به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P = 0/007$)، اما FT_3 در گروه‌های شاهد و پره‌اکلامپسی شدید تفاوت معنی‌داری نداشت.

علائم مسمومیت بارداری در آنها یافت نشد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به هر یک از بیماری‌های هیپوتیروئیدی، گریوز، تیروئیدیت خود ایمن، فشارخون مزمن، بیماری تیروئید ندولر توکسیک، بیماری‌های کلیوی، مصرف داروهای مؤثر بر عملکرد تیروئید مانند لووتیروکسین و داروهای آنتی‌تیروئید، داروهای پایین‌آورنده فشارخون، داروهای پایین‌آورنده قند خون، کورتیکوستروئیدها، مدرها، داروهای متفرقه مثل آمیودارون و لیتیوم. نمونه‌های گروه مورد شامل ۱۷ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و ۲۲ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید بود. بیماران گروه پره‌اکلامپسی شدید حداقل دارای یک معیار از معیارهای پره‌اکلامپسی شدید بودند. بیماران گروه پره‌اکلامپسی با افراد گروه شاهد از جهت سن و سن بارداری مطابقت داده شدند. حجم نمونه در گروه شاهد ۴۲ نفر بود. متغیرهای مورد بررسی در این پژوهش آزمون‌های تیروئیدی TT_4 ، FT_4 ، TSH، T_3RU ، FT_4I و TBG بودند.

گردآوری اطلاعات از طریق تکمیل پرسشنامه و ثبت نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی صورت گرفت. پرسشنامه حاوی اطلاعات فردی و تاریخی پزشکی شامل وضعیت بارداری و علائم و نشانه‌های پره‌اکلامپسی بود و توسط پرسشگران آموزش دیده تکمیل گردید.

از هر فرد مورد مطالعه (بیمار یا شاهد) قبل از زایمان ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته و سرم آنها به منظور اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید پس از سانتیفرژ در درجه حرارت ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد و سپس تمامی نمونه‌ها به آزمایشگاه بیمارستان شریعتی انتقال یافت. تمام آزمون‌های

جدول ۱- خصوصیات زمینه‌ای زنان باردار سالم و زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی

P	پره‌اکلامپسی شدید انحراف معیار ± میانگین	پره‌اکلامپسی خفیف انحراف معیار ± میانگین	گروه شاهد انحراف معیار ± میانگین	
NS *	۲۲	۱۷	۴۲	تعداد
NS	۲۷/۰۴±۴/۴۲	۲۶/۹۷±۵/۸۸	۲۷/۰۹±۵/۲۴	سن (سال)
NS	۳۴/۰۲±۶/۸۸	۳۵/۶۷±۶/۸۸	۳۴/۰۸±۵/۴۴	سن بارداری (هفته)

* Non Significant

جدول ۲- نتایج آزمون‌های تیروئیدی در زنان باردار سالم و زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی *

P**	پره‌اکلامپسی شدید انحراف معیار ± میانگین	P**	پره‌اکلامپسی خفیف انحراف معیار ± میانگین	گروه شاهد انحراف معیار ± میانگین	
NS †	۲۰۳/۱۳±۵۱/۴۸	NS	۲۰۳/۴۱±۳۵/۴۰	۲۰۹/۷۱±۴۱/۶۷	T ₃
NS	۲۱/۶۰±۰/۰۲	NS	۲۱/۲۱±۲/۰۲	۲۱/۲۲±۱/۶۸	T ₃ RU
NS	۵/۴۵±۲/۰۳	P=۰/۰۰۷	۳/۵۵±۱/۱۲	۴/۷۱±۲/۰۰	FT ₃
NS	۱۲/۷۳±۲/۴۵	P=۰/۰۰۲	۱۰/۷۱±۲/۶۳	۱۳/۵±۳/۵۳	T ₄
P=۰/۰۴	۸/۸۲±۵/۰۴	P=۰/۰۰۲	۲/۹۸±۴/۰۴	۶/۴۴±۵/۵۲	FT ₄
NS	۲/۷۲±۰/۵۱	P=۰/۰۰۳	۲/۲۵±۰/۵۴	۲/۷۴±۰/۷۷	FT ₄ I
NS	۷۳/۹۰±۱۲/۹۴	NS	۷۴/۰۴±۱۰/۰۲	۷۵/۸۸±۱۰/۵۳	TBG
P=۰/۰۴	۱/۵۴±۱/۲۲	P=۰/۰۰۲	۱/۵۶±۰/۹۰	۱/۰۴±۰/۷۴	TSH

* مقادیر نرمال آزمون‌ها: TT₃: ۱۱۶-۲۴۷ng/dL, TT₃RU: ۲۵/۷-۳۲/۷, FT₃: ۶-۳/۷۷ng/dL, FT₃I: ۵/۴۶-۱۰/۹μg/dL, T₄:

TSH = ۰/۳۶-۳/۹۸μU/mL, FT₄I = ۱/۱۲-۴/۷

† Non significant

**در مقایسه با گروه شاهد

سرم در گروه پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود (به ترتیب $P = ۰/۰۰۲$ و $P = ۰/۰۴$). تفاوت معنی‌داری از جهت TBG و T₃RU در سه گروه وجود نداشت.

میانگین T₄ سرم در گروه شاهد $۱۳/۱۵±۳/۵۳\mu\text{g/dL}$ ، در پره‌اکلامپسی خفیف $۱۰/۷۱±۲/۶۳\mu\text{g/dL}$ و در پره‌اکلامپسی شدید $۱۲/۷۳±۲/۴۵\mu\text{g/dL}$ بود. (جدول ۲).

میانگین T₄ و FT₄ سرم در پره‌اکلامپسی خفیف به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P=۰/۰۰۲$). در پره‌اکلامپسی شدید FT₄ به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد بود ($P = ۰/۰۰۴$). میزان TSH

بحث

پره‌اکلامپسی با شدت پروتئینوری و غلظت TBG مادر رابطه داشت.^{۱۲}

مطابق مطالعات انجام شده اختلال عملکرد جفت ممکن است باعث اختلال در تولید استروژن شود که این امر خود موجب کاهش T_3 ، T_4 و TBG تأخیر در رشد جنین می‌گردد.^{۱۰} همچنین در بیماران توکسمیک نیز ممکن است کاهش سطح TBG باعث کاهش غلظت T_4 بشود.^{۱۳، ۱۴} در صورت وجود بیماری تبدیل T_3 به T_3 توسط کبد کاهش می‌یابد. این امر می‌تواند توجیه‌گر کاهش T_3 در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی باشد.

در این پژوهش پس از مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی مبتلایان به پره‌اکلامپسی خفیف با گروه شاهد افزایش TSH و کاهش T_4 ، FT_4 و FT_3 و FT_4I به طور معنی‌داری مشاهده می‌شد. باید به نقش بیماری‌های غیرتیروئیدی در تغییر آزمون‌های تیروئیدی در این بیماران توجه داشت، اما زمانی که بیماری شدت بیشتری می‌یابد، سیر تغییرات آزمون‌های تیروئیدی متفاوت می‌شود. به طوری که با افزایش شدت توکسمی غلظت TSH و FT_3 به طور معنی‌داری افزایش نشان می‌دهند.

در توجیه این وضعیت می‌توان احتمال وجود اختلال تیروئید زمینه‌ای (تیروتوکسیکوز) را مطرح ساخت. هر چند نقش دیگر عوامل نظیر سطح hCG و عوارض حاد کبدی ناشی از پره‌اکلامپسی شدید را نیز باید مد نظر داشت.

به هر حال جهت بررسی بیشتر علت تغییرات کارکرد تیروئید در پره‌اکلامپسی و نقش شدت پره‌اکلامپسی در این تغییرات مطالعات تکمیلی توصیه می‌شود.

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهند که میزان TSH در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی (خفیف یا شدید) به طور معنی‌داری در مقایسه با مقادیر گروه شاهد افزایش یافته است. کایا و همکاران^۷ نیز میزان TSH را در بیماران پره‌اکلامپسی بیشتر از افراد گروه شاهد گزارش کرده‌اند، همچنین در نتایج بررسی آنها میزان T_4 ، FT_4 ، T_3 ، FT_3 بیماران به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از زنان باردار سالم بوده است.

در بررسی نتایج بدست آمده از این مطالعه نیز مشخص گردید که T_4 بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافته است و افزایش TSH در این گروه می‌تواند بصورت جبرانی رخ داده باشد.

همچنین در بررسی لائو و همکاران^۴ نیز میزان T_4 ، FT_4 و TBG در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری کمتر و غلظت TSH نیز به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه شاهد بوده است. این در حالی است که نتایج مطالعه‌های تالینو و همکاران نشانگر افزایش T_4 و FT_4 و کاهش میزان FT_4 و T_3 در بیماران توکسمی نسبت به زنان باردار سالم است.^{۱۱} به نظر می‌رسد این موضوع تا حدی با شدت عارضه و زمینه بیماری ارتباط دارد. در حاملگی طبیعی، افزایش استروژن جفتی موجب افزایش سطح TBG می‌گردد.^{۱۰-۷، ۳} که این امر منجر به کاهش T_3RU می‌شود.^{۱۰} بعضی مطالعات نشانگر آن است که کاهش میزان TBG در بارداری‌ها به علت عملکرد غیرطبیعی جفت است و با افزایش میزان سقط همراه است.^۹ در مطالعه لائو و همکاران وزن نوزاد متولد شده از مادر مبتلا به

References

۱. قره‌خانی پ، آقازاده امینی ا، قاضی‌زاده ش، برناشوند ت، تبریزی ت، اقدسی م، ساداتیان ا. تظاهرات اصلی و درمان بیماریها - اورژانس زایمان و بارداری. ویرایش اول تهران، انتشارات آوازه، ۱۳۷۴؛ ص ۱۲۳.
۲. اقصی ملک م. بارداری و زایمان ویلیامز. تهران: انتشارات نشر اشاعت. چاپ ۱۹ صص ۹۶۰-۹۰۶، ۱۴۴۵-۱۴۴۲.
3. Burrow GN. Thyroid disease in pregnancy. In: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R (eds). *Thyroid Function and Disease*. Philadelphia, Saunders, 1989; 292-323.
4. Lao TT, Chin RK, Swaminathan R. Thyroid function in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:880-3.
5. Vojvodic L, Sulovic V, Pervulov M, Milacic D, Terzic M. [The effect of pre-eclampsia on thyroid gland function]. *Srp Arh Celok Lek* 1993; 121:4-7.
6. Speroff L, Glass R, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology fertility*. 6th ed. Philadelphia, Williams and Wilkins Co. 1999; 325-6.
7. Kaya E, Sahin Y, Ozkececi Z, Pasaoglu H. Relation between birth weight and thyroid function in preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37:30-3.
8. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84:946-9.
9. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroxine-binding globulin in spontaneous abortion. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 21:187-92.
10. Wartosky L. Disease of the thyroid In: fauci (ed). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997; 2012-9.
11. Tolino A, de Conciliis B, Montemagno U. Thyroid hormones in the human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:557-9.
12. Lao TT, Chin RK, Panesar NS, Lam YM. Birth weight and thyroxine-binding globulin in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28:8-10.
13. Graham C. Endocrinology of parturition. In: Degroot (ed). *Endocrinology*. 3th ed, Philadelphia, WB Saunders 1995; 2207-38.
14. Harada A, Hershman JM, Reed AW, Braunstein GD, Dignam WJ, Derzko C, Friedman S, Jewelewicz R, Pekary AE. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:793-7.