

بررسی اختلال عملکرد تیروئید در بیماران هیپرامسیس گراویداروم

دکتر فرزاد نجفی‌پور، دکتر معصومه زارعی‌زاده، دکتر زهرا فردی‌آذر

چکیده

مقدمه: تهوع و استفراغ یک یافته‌ی نسبتاً شایع در هفته‌های اول حاملگی می‌باشد. در صورتی که این پدیده با شدت و مدت بیشتری بروز کند اصطلاح هیپرامسیس گراویداروم به آن اطلاق می‌گردد. این بیماران اغلب در هفته‌ی ۱۰-۴ حاملگی دچار استفراغ‌های شدید و طولانی می‌شوند و با کاهش وزن بیش از ۵٪، کتونوری و اختلال آنزیم‌های کبدی مراجعه می‌کنند. ارتباط هیپرامسیس گراویداروم و اختلال در آزمون‌های تیروئید را به β -hCG ارتباط می‌دهند. دیده شده که با افزایش بیشتر β -hCG، شیوع اختلال‌های تیروئیدی و استفراغ شدیدتر خواهد بود. هیپرتیروئیدی در هیپرامسیس گراویداروم موقت است، معمولاً در ۲۰-۱۸ هفته‌گی از بین می‌رود و اغلب موارد نیاز به درمان آنتی‌تیروئیدی نمی‌باشد. اما در مواردی که بیماری تا هفته‌ی ۲۰-۱۸ حاملگی طول بکشد و علائم تیروتوکسیکوز وجود داشته باشد، تجویز داروهای ضد تیروئید را باید مد نظر قرار داد. هدف از این مطالعه تعیین میزان بروز اختلال عملکرد تیروئید در بیماران با هیپرامسیس گراویداروم و تعیین شدت پرکاری تیروئید، ارتباط آن با β -hCG و سرانجام بیماران با اختلال عملکرد تیروئید بود. **مواد و روش‌ها:** ۱۳۵ زن حامله با هیپرامسیس گراویداروم که در بیمارستان‌های زنان و زایمان بستری شده بودند، انتخاب شدند. از این عده ۱۰۳ نفر که سابقه‌ی مصرف داروهای تیروئیدی یا سابقه‌ی بیماری خاص نداشتند، انتخاب شدند و آزمایش‌های سدیم، پتاسیم، کتون ادرار، آزمون‌های عملکرد کبد، آزمون‌های تیروئیدی و β -hCG با دقت به عمل آمد. **یافته‌ها:** ۳۵ نفر از افراد FT_4 بالاتر از حد طبیعی داشتند. میانگین FT_4 در این گروه از $4/74 \pm 0/54$ بود، در صورتی که در ۶۸ نفر باقیمانده $2/9 \pm 0/39$ بود ($p < 0/0001$). میانگین β -hCG در گروه اول 5940 ± 14899 mU/mL و در گروه دوم 6750 ± 3476 mU/mL بود ($p < 0/0001$). در میان زنانی که اختلال عملکرد تیروئید داشتند، ۵ نفر به دلیل پرکاری شدید تیروئید تحت درمان با PTU قرار گرفتند و در بقیه درمان عادی هیپرامسیس گراویداروم انجام شد و چهار هفته بعد آزمون عملکرد تیروئید تکرار گردید که آزمون‌های تیروئید در ۱۱ نفر از آنان بعد از چهار هفته طبیعی شد اما در ۲۲ نفر آزمون‌ها هنوز غیر طبیعی باقی مانده بود. برای این افراد شروع و $Anti$ -TPO در خواست شد. در ۳ نفر از آنان $Anti$ -TPO مثبت بود. آزمون‌های ماهانه‌ی تیروئید درخواست و بر اساس آن دوز PTU تعدیل شد. میانگین مدت درمان با PTU در گروه با $Anti$ -TPO منفی، $2/76$ ماه و میانگین دوز دارو در این عده 60 ± 20 میلی‌گرم در روز بود. این میزان در گروه با $Anti$ -TPO مثبت، میانگین دوز دارو 57 ± 170 میلی‌گرم در روز و میانگین مدت درمان $5/33$ ماه در زمان حاملگی بود. یک ماه بعد از زایمان آزمون‌های عملکرد تیروئید انجام شد. در سه نفر از افرادی که $Anti$ -TPO مثبت داشتند، PTU ادامه یافت و در گروه با $Anti$ -TPO منفی که در زمان حاملگی PTU قطع شده بود، آزمون‌های تیروئید کاملاً طبیعی بود. **نتیجه‌گیری:** بروز اختلال عملکرد تیروئید در هیپرامسیس گراویداروم در این مطالعه حدوداً ۳۵٪ بود که ۲۰٪ از آنان نیاز به درمان آنتی‌تیروئید با دوز کم و مدت زمان کوتاه داشتند و بهبود در علائم بالینی و اضافه وزن به وضوح در آنان مشاهده شد. در این مطالعه درصد نوزادان دختر در هیپرامسیس گراویداروم بالاتر بود که این نتیجه با نتایج به دست آمده از مطالعه‌های دیگر هم‌خوانی داشت.

واژگان کلیدی: استفراغ شدید حاملگی، آزمون‌های عملکرد تیروئید، هیپرتیروئیدیسم، هیپرتیروئیدی گذرای حاملگی

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۱۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۱۰/۲۶ - پذیرش مقاله: ۸۴/۱۱/۱۱

بخش غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تبریز، بیمارستان سینا، بخش غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فرزاد نجفی‌پور e-mail: najafipour@tbzmed.ac.ir

مقدمه

مشخصه‌ی هیپرامسیس گراویداروم تهوع و استفراغ متوسط تا شدید است که در اوایل حاملگی (حدوداً هفته‌ی پنجم) رخ می‌دهد و اغلب موارد تا هفته‌ی ۱۶-۱۸ حاملگی بهبود می‌یابد.^۱ میزان بروز این بیماری در جوامع مختلف، متفاوت گزارش شده است (از ۳ در ۱۰۰۰ تا ۱/۵ در ۱۰۰) ولی در زنان آسیایی این بیماری شیوع بالاتری دارد. علت اصلی این بیماری مشخص نیست ولی نقش β -hCG در ایجاد علایم بیماری اهمیت بسزایی دارد.^۲

در مطالعه‌های انجام شده میزان اختلال عملکرد تیروئید در ۷۵-۲۵٪ بیماران با هیپرامسیس گراویداروم گزارش شده است که این اختلال شامل مهار TSH و افزایش FT_4 است و با میزان β -hCG ارتباط مستقیم دارد به طوری که هرگاه میزان β -hCG کاهش یابد، بهبودی در تهوع، استفراغ و آزمون‌های عملکرد تیروئید مشاهده می‌شود.^۲ البته در مواردی مثل حاملگی دوقلویی میزان مهار TSH و تهوع و استفراغ شدیدتر است.^۲ در هیپرامسیس گراویداروم در اکثر موارد نیاز به درمان آنتی تیروئیدی نمی‌باشد ولی در مواردی که تا هفته‌ی ۲۰ حاملگی طول بکشد و علایم تیروتوکسیکوز وجود داشته باشد، تجویز داروهای ضد تیروئید را باید مد نظر قرار داد. این بیماری را باید از گریوز در حاملگی افتراق داد تا درمان مناسب و به موقع برای بیماران شروع شود.^۳ به عقیده‌ی بعضی در هیپرامسیس گراویداروم که علایم تیروتوکسیکوز بیش از هفته‌ی ۲۰ حاملگی ادامه یابد، نیاز به درمان وجود دارد و دیده شده که درمان با داروهای آنتی تیروئید در این موارد موجب بهبود علایم تیروتوکسیکوز و استفراغ می‌شود.^۴

هدف از این مطالعه تعیین بروز اختلال عملکرد تیروئید در بیماران با هیپرامسیس گراویداروم، تعیین شدت پرکاری تیروئید، ارتباط آن با β -hCG و سرانجام بیماران با اختلال عملکرد تیروئید بود. همچنین این مطالعه جهت مشخص کردن این مطلب که در بیماران هائپر امسیس گراویدارم با اختلال عملکرد تیروئید، درمان با داروهای آنتی تیروئید باعث بهبودی در تهوع و استفراغ می‌شود یا خیر، صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه طی ۲۰ ماه (دی ماه ۱۳۸۲ لغایت مرداد ماه ۱۳۸۴) به صورت آینده‌نگر در بیمارستان‌های زنان و زایمان شهر تبریز بود.

بیماران در این مطالعه ۱۳۵ زن حامله با هیپرامسیس گراویداروم بودند. ملاک تشخیص هیپرامسیس گراویداروم استفراغ‌های شدید اوایل حاملگی (هفته‌ی ۶-۵ حاملگی) با کاهش وزن حداقل پنج درصد بیان شد. شدت استفراغ بیماران به حدی بود که باعث بستری شدن آنان در بیمارستان و تجویز سرم شده بود. در همه‌ی بیماران پرسشنامه‌ی مربوط و فرم رضایت نامه تکمیل شد. درجه‌بندی گواتر بر اساس ملاک سازمان جهانی بهداشت تعیین گردید.^۱ معاینه‌ی تیروئید در زمان ورود انجام گرفت و در پرسشنامه درج شد.

تشخیص حاملگی با اندازه‌گیری β -hCG با کیت‌های کاوشیار و به روش ELIZA انجام گرفت و بالاترین سطح آن ۷۵۰۰ mU/mL گزارش شد. با انجام سونوگرافی، حاملگی طبیعی تأیید و حاملگی مولار رد شد، همچنین تعداد قلوها در سونوگرافی مشخص شد. معیارهای حذف از مطالعه شامل موارد زیر بودند: حاملگی مولار، حاملگی خارج از رحمی، سابقه‌ی بیماری تیروئید قبلی یا فعلی، سابقه‌ی مصرف دارو و بیماری همراه مانند دیابت، عدم کاهش وزن طی استفراغ‌های حاملگی (حداقل ۵٪) نیز از معیارهای حذف برگزیده شد. از ۱۰۳ زن حامله‌ی مبتلا به هیپرامسیس گراویداروم آزمون‌های عملکرد تیروئید (T_4 تام، T_3 تام، T_3RU و TSH) و آزمایش β -hCG با رقت به عمل آمد. TSH به روش IRMA و با استفاده از کیت‌های شرکت RADIM اندازه‌گیری شد. حد طبیعی آزمایشگاه برای TSH ۰/۳-۴ mU/mL گزارش شد. تغییرات intra-assay ۵/۶٪-۵/۲٪ و تغییرات inter-assay ۶/۷٪-۵/۹٪ بود. T_3 تام، T_4 تام و T_3RU با روش RIA با استفاده از کیت تجاری «پویش تشخیص» در نمونه‌ی سرمی ناشتا اندازه‌گیری شد. حدود طبیعی T_4 تام ۴/۵-۱۲ μ g/dL بود. تغییرات intra-assay ۶/۸٪-۴/۹٪ و تغییرات inter-assay ۹/۹٪-۶/۹٪ گزارش شد. حد طبیعی برای T_3 ۸۰-۲۱۰ ng/dL و تغییرات intra-assay ۷/۰۷٪-۲/۷۸٪ و تغییرات inter-assay ۷/۸۳٪-۶/۲۶٪ بود. حد طبیعی برای T_3RU ۳۵٪-۲۵٪

آماري بين ميانگين‌ها با استفاده از آزمون تي و مقايسه‌ي نسبت‌ها با استفاده از آزمون مجذور خي انجام شد. ميزان P ارزشمند براي معني‌دار شدن از نظر آماري کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

يافته‌ها

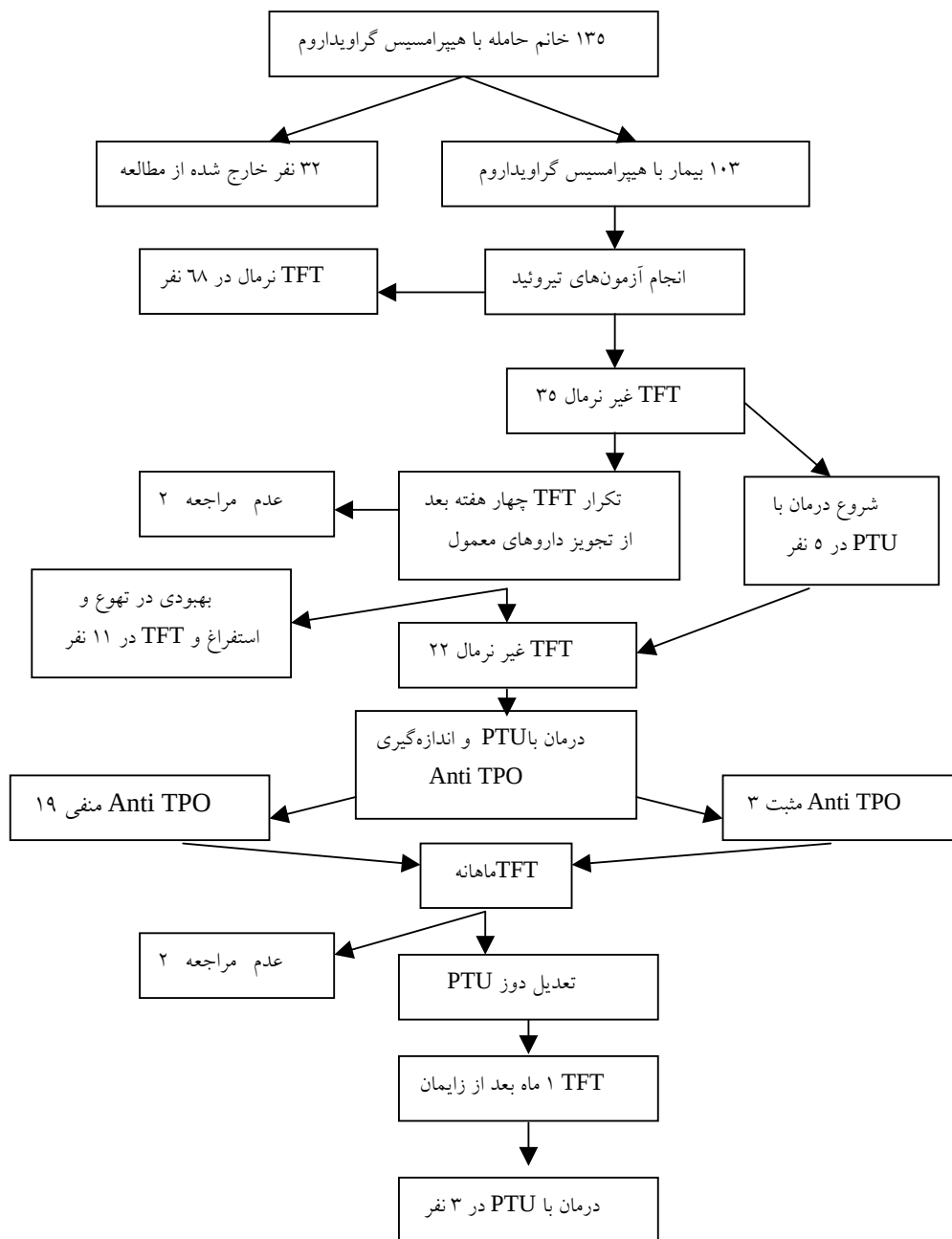
در اين مطالعه که به صورت آينده‌نگر بر ۱۳۵ بیمار با هیپرامسیس گراویداروم انجام شد، نتایج زیر حاصل شد (نمودار ۱). از ۱۳۵ فرد مورد مطالعه ۳۲ نفر از مطالعه حذف شدند. میانگین سن حاملگی در زمان بستری $15/34 \pm 2/61$ هفته بود و میانگین زمان شروع استفراغ $7/42 \pm 2/14$ هفته‌ی حاملگی بود. ۲۸ نفر (۲۷٪) از بیماران با هیپرامسیس گراویداروم دارای سابقه‌ی خانوادگی مثبت در خواهر یا مادر خود بودند. ۲۵ نفر از ۴۰ بیمار با گراوید ۲ و بالاتر از آن، در حاملگی‌های قبلی خود سابقه‌ی هیپرامسیس گراویداروم را می‌دادند (۶۲/۵٪). خیرگی چشم در ۱۴ نفر از بیماران مشاهده شد (۱۳/۵۹٪). پوست گرم و مرطوب و تعریق در ۳۲ نفر از بیماران مشاهده شد (۳۱/۰۶٪). انیکولیز در هیچ کدام از بیماران یافت نشد. اطلاعات مربوط به ۱۰۳ زن حامله در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- اطلاعات مربوط به ۱۰۳ زن حامله با هیپرامسیس گراویداروم

متغیر	حداقل	حداکثر	انحراف معیار ± میانگین
T ₄ ug/dL	۹	۲۰	$13/12 \pm 2/4$
T ₃ ng/dL	۱۰۰	۳۰۰	$179/7 \pm 52/48$
TSH mU/L	۰/۰۱	۱	$0/23 \pm 0/25$
T ₃ RU %	۲۲	۳۸	$26/5 \pm 2/9$
FT ₄ I	۲/۲	۷/۶	$3/52 \pm 0/98$
β -hCG mU/mL	۱۰۰۰	۹۱۲۰۰	24643 ± 26646
Na meq/L	۱۲۸	۱۴۶	$133/89 \pm 3/45$
K meq/L	۲/۹	۳/۹	$3/31 \pm 0/27$
SGOT U/L	۱۰	۸۵	$41/62 \pm 15/51$
SGPT U/L	۱۵	۸۹	$33/6 \pm 14/01$
کاهش وزن (Kg)	۳	۸/۵	$4/88 \pm 1/1$
امتیاز تهوع - استفراغ	۷	۱۲	$9/19 \pm 1/26$

تغییرات intra-assay $2/8\% - 2/4\%$ و تغییرات inter-assay $3/6\% - 2/4\%$ بود. در همه‌ی ۱۰۳ بیمار با هیپرامسیس گراویداروم میزان سدیم و پتاسیم به روش Flame photometer، SGPT و SGOT سرم به روش آنزیماتیک و کتون ادرار بروش Deep stick اندازه‌گیری شد. این آزمایش‌ها برای تعیین شدت هیپرامسیس گراویداروم انجام شد. در مواردی که پرکاری تیروئید شدید از نظر بالینی و آزمایشگاهی مشاهده شد، درمان با پروپیل تیو اوراسیل برای بیماران شروع شد. منظور از بیماران مبتلا به پرکاری شدید تیروئید بیمارانی بودند که علاوه بر Free T₄ Index بالاتر از ۴/۲ و TSH کمتر از $0/3 \text{ mU/mL}$ ، علائمی مانند تعریق، ترمور، گواتر درجه‌ی ۲ یا ۳، اگزوفتالمی، کاهش وزن بیش از ۵٪ وزن قبل از حاملگی، ضربان قلب بالاتر از ۱۰۰ در دقیقه در حالت استراحت و شک بالینی به بیماری گریوز داشتند. در غیر این صورت در ۴ هفته‌ی بعد آزمون‌های عملکرد تیروئید تکرار شد. که طی این چهار هفته عده‌ای از بیماران با درمان معمول هیپرامسیس گراویداروم بهبود یافتند و از مطالعه شدند. به این ترتیب، ادامه‌ی طرح روی آن عده که در آزمایش دوم، اختلال عملکرد تیروئید داشتند و دارای علائم پرکاری تیروئید بودند انجام شد. برای تأیید و یا رد بیماری گریوز در این عده، آزمون Anti-TPO درخواست شد. هر چند که آنتی‌بادی علیه رسپتور TSH اختصاصی برای بیماری گریوز است، این آنتی‌بادی در موارد تحقیقاتی به کار می‌رود و به جای آن می‌توان از اندازه‌گیری Anti-TPO استفاده کرد. این آنتی‌بادی در بیش از ۸۰٪ بیماران گریوز مثبت می‌شود و اگر با علائم پرکاری تیروئید همراه باشد می‌تواند نشانه‌ی بیماری گریوز باشد.^۲ Anti-TPO به روش الیزا و به وسیله‌ی کیت Diasorin ساخت کشور ایتالیا اندازه‌گیری شد و مقدار بالاتر از ۷۵ IU/mL مثبت گزارش شد. تغییرات Intra-assay $7/4\% - 2/6\%$ و تغییرات Inter-assay $12/8\% - 7/9\%$ محاسبه شد.

تحلیل‌های آماری این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۱ انجام شد و متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی با٪ یا عدد بیان شدند. همه‌ی تحلیل‌های آماری در ۱۰۳ زن حامله با هیپرامسیس گراویداروم و در دو گروه ۳۵ و ۶۸ نفری با و بدون اختلال عملکرد تیروئید در نظر گرفته شد. اختلال‌های



نمودار ۱- الگوریتم تشخیص و درمان در بیماران هیپر امسیس گراویداروم

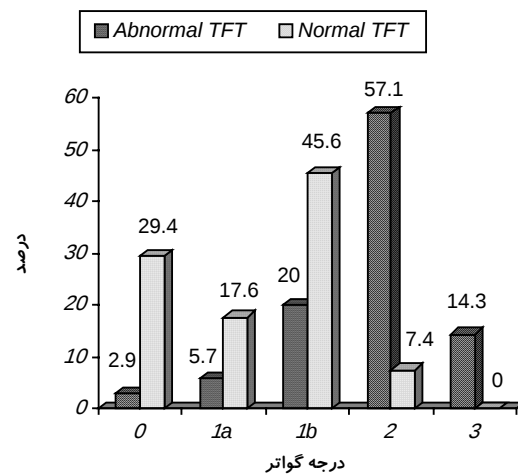
گواتر بررسی شد (نمودار ۲). در نمودار ۳ ارتباط TSH با میانگین B-hCG نشان داده شده است. قبلی در ۹ نفر (۴۵٪) از آنان مشاهده شد. سابقه‌ی هیپر امسیس در فامیل درجه‌ی اول با گراوید یک یا بالاتر از آن در ۱۷ نفر از ۳۵ نفر (۴۸/۶٪) مشاهده شد. از ۴۰ بیمار که

از ۱۰۳ بیمار حامله با هیپر امسیس گراویداروم، ۳۵ نفر دچار اختلال عملکرد تیروئید بودند و در ۶۸ نفر باقی مانده آزمون‌های تیروئید طبیعی بود. اطلاعات حاصل از نتایج این دو گروه در جدول ۲ مشاهده می‌شود. در دو گروه درجه‌ی

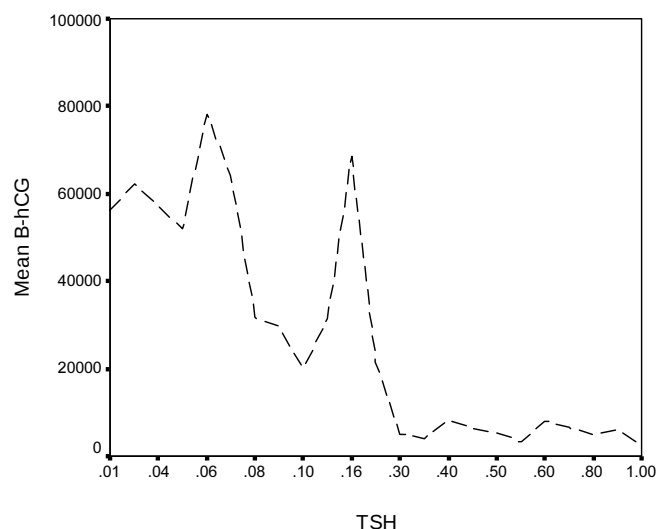
هفته‌ی بعد تکرار شد (نمودار ۱). دو تن از آنان برای پیگیری مراجعه نکردند. ۱۱ نفر (۳۱/۴۲٪) از آنان دارای آزمون‌های عملکرد تیروئید طبیعی بودند و ۲۲ نفر (۶۲/۸۵٪) همچنان آزمون‌های عملکرد تیروئید مختل داشتند که PTU برای آن‌ها شروع شد که آزمایش Anti-TPO برای این ۲۲ زن حامله درخواست شد. سه نفر (۱۳/۶۳٪) از آنان Anti-TPO مثبت بودند که میزان متوسط آن $۷۳/۱ \text{ IU/mL}$ ± ۱۴۵ بود.

بحث

تهوع و استفراغ در هفته‌های اول حاملگی یک یافته‌ی شایع می‌باشد.^{۴،۵} مشخصه‌ی مهم این بیماری علاوه بر تهوع و استفراغ شدید و طولانی کشیده، کاهش وزن به میزان حداقل ۵٪ است.^۶ میزان شیوع هیپرامسیس گراویداروم از ۳ در ۱۰۰۰ تا ۱/۵ در ۱۰۰ توسط تان‌جی گزارش شده است.^۷ میزان بروز اختلال عملکرد تیروئید در این بیماران ۲۵-۷۵٪ است. در مطالعه‌ی لئونن بروز اختلال عملکرد تیروئید در هیپرامسیس ۲۳٪ گزارش شد.^۸ در مطالعه‌ی حاضر ۳۵ نفر (۳۵٪) از ۱۰۳ زن حامله با هیپرامسیس گراویداروم دچار اختلال در آزمون‌های عملکرد تیروئید بودند. در این مطالعه ۱۶ نفر از بیماران سابقه‌ی یک بار بستری قبلی و ۶ نفر سابقه‌ی دو بار بستری و ۳ نفر سابقه‌ی سه بار بستری و ۱ نفر سابقه‌ی چهار بار بستری در بیمارستان را به علت هیپرامسیس داشتند. بیماران اغلب کاهش وزن بیش از ۵٪ داشتند که میانگین کاهش وزن در گروه ۱۰۳ نفری $۴/۸۸ \pm ۱/۱$ کیلوگرم بود. شدت تهوع و استفراغ در بیماران با توجه به امتیاز^۱ index Rhodes شدید بود.^۹ همان‌طور که در جدول ۲ ملاحظه می‌شود در بیمارانی که FT4I بالاتری داشتند، امتیاز تهوع و استفراغ بالاتر بود. بنا بر این می‌توان نتیجه گرفت در بیمارانی که شدت پرکاری تیروئید بارزتر باشد، اسکور تهوع و استفراغ بالاتری باشد. هرچند که علت واقعی استفراغ در این بیماری مشخص نیست، بعضی عقیده دارند که هیپرتیروئیدی باعث هیپرامسیس می‌شود در حالی که عده‌ای نیز بر این باورند که هیپرامسیس باعث بروز هیپرتیروئیدی می‌شود.^{۱۰} در تومور تروفوبلاستیک که سطح $\beta\text{-hCG}$ بسیار بالاتر از حاملگی طبیعی است، شیوع هیپرامسیس و اختلال



نمودار ۲- مقایسه درجه گواتر در دو گروه بیمار



نمودار ۳- ارتباط TSH با میانگین $\beta\text{-HCG}$

دارای آزمون‌های عملکرد تیروئید طبیعی بودند و گراوید ۲ یا بالاتر بودند، سابقه‌ی هیپرامسیس در ۱۶ نفر (۴۰٪) مشاهده شد و سابقه‌ی هیپرامسیس در فامیل درجه‌ی اول آنان گراوید یک یا بالاتر در ۱۱ نفر (۱۶/۲٪) از ۶۸ نفر مشاهده شد. در این گروه از بیماران، ۵ زن حامله دچار پرکاری در ۲۰ بیمار که گراوید دو یا بالاتر بودند و آزمون‌های عملکرد تیروئید مختل داشتند، هیپرامسیس در حاملگی‌های شدید و علامت‌دار تیروئید بودند (۱۴/۲۸٪)، لذا درمان با PTU برای این عده شروع و آزمون‌های عملکرد تیروئید مجدداً چهار

جدول ۲- مقایسه پارامترها در دو گروه بیمار

متغیر	۳۵ خانم حامله با اختلال تیروئید	۶۸ زن حامله بدون اختلال تیروئید	P - Value
میانگین سن (سال)	۲۳/۷۴±۴/۲۷	۲۳/۷۳±۳/۸۵	NS
میانگین β -hCG mU/ mL	۵۹۴۰۶±۱۴۸۹۹	۶۷۵۰±۳۴۷۶	<۰/۰۰۰۱
میانگین FT ₄ I	۴/۷۴±۰/۵۴	۲/۹±۰/۳۹	<۰/۰۰۰۱
میانگین TSH mU/L	۰/۰۸±۰/۰۵	۰/۲۱±۰/۱۴	<۰/۰۰۰۱
میانگین T ₃ ng/dL	۲۴۰±۲۷/۲۴	۱۴۸/۵۵±۳۰/۳	<۰/۰۰۰۱
میانگین T ₄ ug/dL	۱۵/۹۷±۰/۹۹	۱۱/۶۷±۱/۳۸	<۰/۰۰۰۱
میانگین T ₃ RU %	۲۹/۶۵±۲/۱۲	۲۴/۸۴±۱/۶۵	<۰/۰۰۰۱
میانگین Na meq/L	۱۳۲/۶۸±۲/۴	۱۳۴/۵±۳/۷۴	<۰/۰۱
میانگین K meq/L	۳/۲±۰/۲۲	۳/۳۶±۰/۲۷	<۰/۰۳
میانگین SGOT U/L	۴۶/۷۷±۱۷/۹	۲۶/۸۲±۸/۱۶	<۰/۰۰۰۱
میانگین SGPT U/L	۵۱/۴۸±۱۴/۶۹	۳۶/۵۴±۱۰/۷۳	<۰/۰۰۰۱
میانگین کاهش وزن (kg)	۴/۸۲±۱/۲	۴/۹۱±۱/۵	NS
میانگین زمان تهوع و استفراغ (w)	۷/۶۲±۲/۰۴	۷/۳±۳/۲	NS
میانگین سن حاملگی (w)	۱۵/۳۱±۲/۲۴	۱۵/۳۶±۲/۸	NS
میانگین Score تهوع و استفراغ	۱۰/۲±۱/۱۵	۸/۶۷±۰/۹۸	<۰/۰۰۰۱
هیپوتانسیون وضعیتی بر اساس تعداد نبض	۳۴(%۹۷)	۳۷(%۵۴)	<۰/۰۰۰۱
هیپوتانسیون وضعیتی بر اساس فشار سیستول	۳۲(%۹۱)	۴۱(%۶۰)	<۰/۰۰۰۱
گواتر درجه‌ی ۲ و ۳	۲۵(%۷۱)	۵(%۷)	<۰/۰۰۰۱

NS= Not Significance

عملکرد تیروئید واضح‌تر است و با برطرف شدن تومور، آزمون‌های تیروئید و تهوع و استفراغ بهبود می‌یابد.^{۱۰} بنا بر این افزایش β -hCG عامل هیپرتیروئیدی در هیپرامسیس عنوان شده است.^{۱۱} همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود با افزایش β -hCG میزان FT₄I بیشتر می‌شود. در ۳۵ زن حامله‌ای که دچار اختلال عملکرد تیروئید بودند، میزان β -hCG به طور مشخص بیشتر از گروه دیگر بود ($p<۰/۰۰۰۱$).

همان‌طور که در نمودار ۳ ملاحظه می‌شود سطح β -hCG با سطح TSH سرم نسبت عکس دارد به طوری که اگر میزان β -hCG بیشتر شود سطح TSH پایین‌تر می‌شود. کاهش سطح TSH در هیپرامسیس گراویداروم به علت افزایش β -hCG است. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، در گروهی که β -hCG بالاتری دارند سطح TSH به طور مشخص پایین‌تر است ($p<۰/۰۰۰۱$).

در مطالعه‌ای که توسط گرانت انجام شد، افزایش β -hCG در حاملگی دوقلویی باعث ۶۰٪ مهار در TSH می‌شود در صورتی که در حاملگی یک قلویی ۲۰٪ مهار در TSH گزارش شده است.

در مطالعه‌ی گلینور افزایش β -hCG در سه ماهه‌ی اول حاملگی موجب کاهش TSH و افزایش T₃ و T₄ آزاد شد. در همان مطالعه عنوان شد که افزایش β -hCG به میزان ۷۵۰۰۰-۵۰۰۰۰ واحد در لیتر که بیش از یک هفته طول بکشد باعث افزایش T₄ آزاد و کاهش TSH خواهد شد.^۵

در مطالعه‌ی دیگری دیده شد که اکثر بیماران با سطح سرمی β -hCG بالاتر از ۱۰۰/۰۰۰ mU/mL دچار هیپرتیروئیدی می‌شوند و هرگاه سطح β -hCG بالاتر از ۳۰۰/۰۰۰ mU/mL برسد هیپرتیروئیدی شدید به وجود می‌آید.^۶ در مطالعه‌ی حاضر افرادی که β -hCG بالاتری داشتند دچار اختلال‌های عملکرد تیروئید بودند و سطح TSH

در بین دو گروه به طور مشخص اختلاف داشت ($p < 0/0001$) (جدول ۲).

در این مطالعه میزان بروز گواتر در زنان بدون اختلال تیروئید، زیاد نبود ولی در زنان حامله با اختلال عملکرد تیروئید بسیار بالاتر بود. برای مثال در مطالعه‌ی حاضر، گواتر درجه‌ی ۲ و ۳ در ۲۹٪ از ۱۰۳ بیمار با هیپرامسیس گراویداروم مشاهده شد در حالی که گواتر درجه‌ی ۲ و ۳ در ۷۱/۵٪ از ۲۵ بیمار با اختلال تیروئید یافت شد (نمودار ۲). بنا بر این می‌توان نتیجه گرفت در مبتلا به بیماران هیپرامسیس که اختلال در آزمون‌های عملکرد تیروئید دارند بروز گواتر درجه‌ی ۲ و ۳ بسیار بالاتر از بیماران بدون اختلال عملکرد تیروئید است ($p < 0/0001$).

در مطالعه‌ای که توسط کوسکو بر روی ۶۷ زن حامله با هیپرامسیس گراویداروم صورت گرفت، افزایش FT₄I در ۵۹٪ مشاهده شد.^{۱۱} در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر افزایش FT₄I در ۲۴٪ بیماران یافت شد. همچنین در مطالعه‌ی کوسکو TSH کمتر از ۰/۱ mU/L در ۶۰٪ بیماران مشاهده شد ولی در مطالعه‌ی حاضر در ۲۵/۹٪ بیماران یافت شد. در مطالعه‌ی کوسکو میزان سدیم و پتاسیم پایین به ترتیب در ۲۸٪ و ۱۵٪ بیماران و در این مطالعه در ۶۰٪ و ۶۳٪ بیماران مشاهده شد. افزایش آنزیم‌های کبدی در مطالعه‌ی کوسکو ۴۲٪ و در این مطالعه افزایش SGOT در ۳۶/۸٪ و افزایش SGPT در ۶۴٪ بیماران مشاهده شد.

در مطالعه‌ی حاضر از ۳۵ بیمار با اختلال تیروئید ۷۷٪ دارای سدیم پایین و ۸۲/۸۵٪ دارای پتاسیم پایین‌تر از طبیعی بودند در صورتی که از ۶۸ زن حامله بدون اختلال عملکرد تیروئید ۵۱/۴۷٪ سدیم پایین و ۵۲/۹۴٪ پتاسیم پایین‌تر از طبیعی داشتند ($p < 0/0001$). بنا بر این در بیماران مبتلا به هیپرامسیس گراویداروم با اختلال در آزمون‌های عملکرد تیروئید، شدت اختلال الکترولیتی و آنزیم‌های کبدی بیشتر از زنان با هیپرامسیس بدون اختلال در آزمون‌های عملکرد تیروئید بود.^{۱۲} در یک مطالعه روی ۵۰ زن حامله که به علت هیپرامسیس در بیمارستان بستری شدند افزایش آنزیم‌های کبدی دیده شد و درجه‌ی اختلال آنزیمی با شدت استفراغ ارتباط مستقیم داشت.^۹

در دو گروه بررسی شده میانگین زمان شروع تهوع و استفراغ ۷/۶۳±۲/۰۴ هفته برای بیماران با اختلال عملکرد تیروئید و ۷/۳±۳/۲ هفته برای بیماران بدون اختلال عملکرد تیروئید بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

میانگین سن حاملگی در زمان بستری در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲). بنا بر این وجود اختلال عملکرد تیروئید در هیپرامسیس گراویداروم باعث تسریع در ایجاد علائم تهوع و استفراغ نمی‌شود اما باعث افزایش شدت آن می‌شود به طوری که امتیاز تهوع و استفراغ در گروه ۳۵ نفری با اختلال آزمون‌های عملکرد تیروئیدی به طورمشخص بیشتر از گروه ۶۸ نفری بدون اختلال در آزمون‌های عملکرد تیروئید می‌باشد ($p < 0/0001$). در مطالعه‌ای که توسط گوودوین انجام شد، به این نکته‌ی خاص توجه شد و مشاهده شد در صورت وجود تهوع و استفراغ شدید، میزان اختلال عملکرد تیروئید بیشتر است.^{۱۳}

از ۳۵ بیمار با اختلال در آزمون‌های عملکرد تیروئید، ۵ بیمار دچار علائم شدید تیروتوکسیکوز بودند و میانگین FT₄I در این گروه ۵/۶۳±۱/۱۱ بود در صورتی که میانگین FT₄I در بقیه‌ی بیماران ۴/۵۹±۰/۱۱ بود ($p < 0/0001$). در پنج بیمار با علائم شدید تیروتوکسیکوز درمان PTU با دوز متوسط ۱۷۰±۵۷ میلی‌گرم در روز شروع شد و بهبودی در علائم تیروتوکسیکوز و تهوع و استفراغ ۲-۳ هفته بعد از درمان ملاحظه گردید. تعدیل دوز دارو بر اساس آزمون‌های عملکرد تیروئید ماهانه صورت گرفت. PTU با دوز کم (میزان متوسط ۶۰±۲۰ میلی‌گرم در روز) در ۲۲ نفر باقی مانده که آزمون‌های عملکرد تیروئید مختل داشتند، شروع شد. متوسط اضافه وزن در این گروه حدود ۱/۲۹±۰/۳۸ کیلوگرم در ماه بود و بهبودی در تهوع و استفراغ در هفته‌های اول بعد از درمان مشاهده شد. FT₄I در این گروه ۳/۲۸±۰/۶۱ بود.

بیمارانی که Anti-TPO مثبت داشتند به طور کامل در حاملگی PTU دریافت کردند و تا ۱ ماه بعد از زایمان نیز این درمان ادامه یافت. اضافه وزن در این گروه از بیماران ۲/۲۱±۰/۳۶ کیلوگرم در ماه بود و FT₄I در حد ۳/۲۸±۰/۶۱ نگه داشته شد. در این گروه آزمون‌های عملکرد تیروئید یک ماه بعد از زایمان نرمال بود (FT₄I ۲/۵±۰/۴۹ و TSH ۰/۹±۰/۴۴).

بیماران با Anti-TPO منفی در طی حاملگی به طور میانگین ۲/۶۷±۲/۱۶ ماه درمان شدند و هیچ‌کدام بعد از حاملگی نیاز به PTU نداشتند. در این بیماران درمان معمول هیپرامسیس باعث بهبود تهوع و استفراغ و اضافه وزن نشد ولی PTU با دوز کم و مدت زمان کوتاه باعث بهبود تهوع و استفراغ و اضافه وزن شد.

بعضی از پژوهشگران عقیده بر بهبود خودبخودی هیپرامسیس گراویداروم دارند و گفته می‌شود تا ۱۸-۱۶ هفتگی این بیماران بهبود می‌یابند.^۹ طبق نظر بعضی از صاحب نظران مانند گودوین PTU برای درمان ۲۰-۱۵٪ بیماران مورد نیاز است.^{۱۲} بارو در مطالعه‌های خود به موقت بودن هیپرامسیس گراویداروم پی برد و نشان داد اغلب بیماران بدون درمان با داروهای ضد تیروئید تا هفته‌ی ۱۸ حاملگی بهبود می‌یابند.^{۱۲} ولی اگر هیپرامسیس شدید باشد درمان با داروهای آنتی‌تیروئید باعث بهبودی خواهد شد به خصوص اگر تا هفته‌ی ۲۰-۱۸ حاملگی با درمان‌های معمول بهبودی حاصل نشود.^۹

در این مطالعه هیچ موردی از کم کاری تیروئید دیده نشد. در گروه Anti-TPO منفی که مدت کوتاهی PTU دریافت کردند، کم‌کاری یا پرکاری تیروئید دیده نشد و بعد از حاملگی نیز آزمون‌های عملکرد تیروئیدی طبیعی بود.

در مطالعه‌های انجام شده، زایمان بدون عارضه در نوزادان و مادران با هیپرامسیس گراویداروم گزارش شد.^{۱۴} در بعضی از مطالعه‌های کاهش وزن نوزاد هنگام تولد در مادران با هیپرامسیس گراویداروم نسبت به گروه شاهد شایع‌تر بود.^{۱۵} در این مطالعه هیچ‌گونه عارضه‌ای در مادران و نوزادان دیده نشد.

به نظر می‌رسد شیوع هیپرامسیس گراویداروم در ایران بالا باشد، بنا بر این باید مطالعه‌ای در این خصوص جهت یافتن شیوع واقعی هیپرامسیس گراویداروم در مناطق مختلف ایران انجام شود. با توجه به مطالعه‌های انجام شده و نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌شود که برای زنان حامله با هیپرامسیس گراویداروم آزمون‌های عملکرد تیروئید درخواست شود و برای تعیین شدت هیپرامسیس گراویداروم امتیاز تهوع و استفراغ مشخص و سدیم، پتاسیم، آنزیم‌های کبدی و کتون ادرار اندازه‌گیری شود. هیپرامسیس گراویداروم به همراه اختلال در عملکرد تیروئید می‌تواند با معاینه تا حدودی از گریوز افتراق داد. علایمی مانند: تاکی‌کاردی سینوسی که با مانور والسالوا آهسته نشود، ضربان قلب بالاتر از ۱۰۰ در دقیقه، کاهش وزن و انیکولیزیس برای تشخیص هیپرتیروئیدی مفید است و افتالموپاتی ارتشاحی، میکسوم جلوی ساق یا مشخصه‌ی گریوز است که این علایم در هیپرامسیس گراویداروم به تنهایی دیده نمی‌شود. هیپرتیروئیدی خفیف تا متوسط طی حاملگی به خوبی تحمل

می‌شود بنا بر این در صورتی که شک به پرکاری تیروئید وجود داشته باشد می‌توان آزمون را ۴-۳ هفته بعد تکرار کرد. آن عده از زنان حامله با هیپرامسیس گراویداروم که تا هفته‌ی ۱۸ الی ۲۰ حاملگی سطح FT₄ یا FT₄I بالاتر از حد طبیعی دارند، دارای هیپرامسیس شدید هستند و به درمان معمول هیپرامسیس گراویداروم پاسخ نمی‌دهند باید تحت درمان با پروپیل تیواوراسیل قرار گیرند و همچنین آزمایش Anti-TPO جهت تشخیص یا رد گریوز درخواست شود. دوز داروی تجویزی ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز و مدت درمان در طی حاملگی باید کوتاه باشد. با این درمان بهبودی سریع‌تر در تهوع و استفراغ و آزمون‌های عملکرد تیروئید دیده می‌شود و زمان بستری در آنان کاسته خواهد شد.

پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ی دیگری به صورت مورد - شاهدهی انجام گیرد و بیماران با هیپرامسیس گراویداروم که FT₄ یا FT₄I بالاتر از حد طبیعی دارند و دارای هیپرامسیس شدید هستند و به درمان معمول هیپرامسیس گراویداروم پاسخ نمی‌دهند به دو گروه تقسیم شوند. به یک گروه از بیماران پروپیل تیواوراسیل با دوز کم در مدت کوتاه و به گروه دیگر دارونما تجویز شود. دو گروه بیمار از نظر مدت زمان بستری، اضافه وزن ماهانه، زمان قطع تهوع و استفراغ، آزمون‌های عملکرد تیروئید و سرانجام مادر و نوزاد با هم مقایسه شوند.

در این مطالعه بیش از ۶۰٪ نوزادان دختر بودند که در بعضی مطالعه‌ها نوزاد دختر یک عامل خطرزا برای هیپرامسیس گراویداروم عنوان شده است.^{۱۶-۱۸} با توجه به این یافته باید بررسی جامعی در خصوص ارتباط جنس نوزاد با هیپرامسیس گراویداروم صورت گیرد تا عامل یا عوامل ایجادکننده‌ی هیپرامسیس گراویداروم مشخص گردد.

سپاسگزاری

از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که هزینه‌ی اجرای طرح را تقبل کردند تشکر می‌شود. از راهنمایی‌های استاد ارجمند جناب آقای دکتر امیر بهرامی رئیس بخش غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تبریز مال تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Trimarchi F, Benvenga S, Lo Presti VP, Vermiglio F. Endemic goiter. In: Bardin CW, editors. Current therapy in endocrinology and metabolism. 6th ed. New York: Mosby 1997. p. 101-7.
2. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders 2003. p. 331- 490.
3. Wartofsky L. The Thyroid Gland. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W Kahn CR, Loriaux DL, et al. editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lipincott 2001. p. 308-427.
4. Carrasco N. Thyroid hormone synthesis. In: Braverman LE, Utiger RD editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000. p. 52-61.
5. Glinioer D. Thyroid disease during pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000. p. 1013-27.
6. Burrow GN, Duffy TP, editors. Medical complications during pregnancy. 5th ed. Philadelphia: Saunders 1999. p. 134-61.
7. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. BJOG 2002; 109: 683-8.
8. Leunen M, Volkeniers B, Verlaenen I. Is there a relationship between Hyperemesis gravidarum and hyperthyroidism? Acta Clin Belg 2001; 56: 78-85.
9. Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. Oncol Nurs Forum 1999; 26: 889-94.
10. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. Am J Obstet Gynecol 2002; 186 Suppl 5: S220-7.
11. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J 2002; 78: 76-9.
12. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. Endocr Rev 1993; 14: 194-202.
13. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1333-7.
14. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update 2005; 11: 527-39.
15. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 811-4.
16. Deruelle P, Dufavr P, Subtil D, Houfflin-Debarge v, Dherbomez A, wemeau JLO, et al. Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: Role of biological hyperthyroidism and fetal sex. Gynecol obstet fertile 2002; 30: 204-9.
17. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD, editors. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGRAW-HILL 2005. p. 1111-23.
18. Paauw JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005; 29: 93-6.

Original Article

Evaluation of Thyroid Dysfunction in Patients with Hyperemesis Gravidarum

Najafipour F¹; Zareizadeh M²; Fardiazar Z²

1. Department of Endocrinology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.
2. Department of Obstetrics & Gynecology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran.

Abstract

Introduction: Recent studies indicate a relationship between β - hCG and thyroid dysfunction. The aim of this study were evaluation of thyroid dysfunction in patients with hyperemesis gravidarum, evaluation of severity of hyperthyroidism, relation between β - hCG and hyperemesis gravidarum and outcomes of patients. **Material and Methods:** 135 patients with hyperemesis gravidarum admitted to Ob- Gyn hospital were selected and based on exclusion criteria, 103 pregnant women with hyperemesis gravidarum without any history of anti thyroid drugs consumption or other diseases were chosen. Each woman was examined for clinical signs of thyroid disease and underwent investigations for urine keton Na, k, liver function test, thyroid function test and diluted β -hCG. **Results:** 35 women had abnormal thyroid function tests with FT₄I 4.74±0.54 and this in another group of 68 women was 2.9±0.39 (P<0.0001). β -hCG in the first group was 59406±14800 mU/mL and in the second was 6750±3476 mU/mL (P<0.0001). In 5 patients PTU was started due to the severe signs and symptoms of hyperthyroidism. Thyroid function tests (TFTS) were rechecked for other patients after 4 weeks routine therapy for hyperemesis gravidarum; TFTS normalized in 11 patients with hyperemesis gravidarum, but were abnormal in 22 patients, and PTU was started and anti-TPO anti-body was measured, which was positive in 3. Monthly TFT's were done and PTU was adjusted. Mean therapy was 2.76 months and 60.63 mg/d for Anti-TPO negative and 5.33 months and 170 mg/d for Anti-TPO positive patients. One month after delivery, thyroid function test was performed. PTU was continued in Anti-TPO positive patients but was discontinued in Anti-TPO negative during pregnancy with normal (TFTS) in all of the subjects following delivery. **Conclusion:** The prevalence of thyroid dysfunction in women with hyperemesis gravidarum was 35% of whom 20% needed low dose anti-thyroid therapy of short duration, which resulted in significant improvement. A female predominance among offspring of mothers with hyperemesis gravidarum was seen, similar to findings of other studies.

Key Words: Hyperemesis Gravidarum, Thyroid Function Test, Hyperthyroidism, Transient Thyrotoxicosis