

Hiperemesis Gravidarum Olgularında Tiroid Fonksiyon Testleri Değerlendirilmeli mi?

H.Güler ŞAHİN, Şahin ZETEROĞLU, Hüseyin A.ŞAHİN, Ramazan SÜRÜCÜ, Ali KOLUSARI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - VAN

ÖZET

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM OLGULARINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ DEĞERLENDİRİLMELİ Mİ?

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde yatarak tedavi gören hiperemesis gravidarum olgularında tiroid hormonlarının ve antitiroid tedavinin etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma prospektif olarak planlandı. Haziran 2000-Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören, öncesinde herhangi bir medikal problemi olmayan, hiperemesis gravidarum tanısı almış hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve sonuçları hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

Bulgular: Çalışmanın sonunda 44 olgu değerlendirildi. Yaş, gravida ve parite ortalamaları sırasıyla; 27.24 ± 4.12 , 3.04 ± 2.25 , 1.58 ± 1.88 idi. Standart tedaviye yanıt alınan 31 olguda tiroid hormon profili normal sınırlarda iken, standart tedaviye yanıt alınamayan 10 olguda (%22.72) ise hipertiroidi bulguları mevcuttu. Endokrinoloji kliniğince konsülte edilen bu hastalara propiltiurasil tedavisi başlandı. Bu gruptaki hastaların hepsinde klinik olarak olumlu cevap gözlemlendi.

Sonuç: Özellikle standart tedaviye yanıt vermeyen hiperemesis gravidarum olgularında, tiroid hormon profiline bakılması ve hipertiroidi saptananlarda antitiroid tedavinin eklenmesi klinik olarak anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: Hiperemesis gravidarum, Hipertiroidi, Antitiroid tedavi

SUMMARY

IS EVALUATION OF THYROID FUNCTION TESTS NECESSARY IN HYPEREMESIS GRAVIDARUM?

Objective: To evaluate the thyroid function tests and efficacy of antithyroid treatment in cases diagnosed and treated as hyperemesis gravidarum in our clinic.

Methods: The study was planned prospectively. Between June 2000-April 2002 patients with no abnormal medical history who were treated as inpatients with the diagnosis of hyperemesis gravidarum were included. Demographic, laboratory findings, treatment and the results were recorded on to the prior prepared forms.

Results: At the end of the study period 44 cases were evaluated. The mean age, gravida parity, was 27.24 ± 4.12 years, 3.04 ± 2.25 and 1.58 ± 1.88 respectively. Standard treatment was successful in 31 cases whom thyroid function tests were normal. In the remaining 10 cases (22.72%) the standard treatment was not successful and thyroid function tests were abnormal. After consulting with endocrinology clinics these patients were given propylthiouracil and the treatment was successful in all patients.

Conclusion: When the standard treatment is not successful in treatment of hyperemesis gravidarum thyroid function tests should be investigated and in cases with hyperthyroid findings addition of antithyroid treatment clinically seems to be reasonable alternative.

Key words: Hyperemesis gravidarum, Hyperthyroidism, Antithyroid treatment

Bulantı ve kusma bütün gebeliklerin %50 ile %80'ini etkilemektedir (1-3). Daha şiddetli form olan hiperemesis gravidarum ise bütün gebeliklerin %0.5 ile %2'sinde, genellikle de gebeliğin 7-12. haftaları arasında görülmektedir (1-5). Şiddetli bulantı, kusma, kilo kaybı, dehidrasyon ve elektrolit imbalansı ile karakterize hiperemesis gravidarumun patofizyolojisi henüz tam

anlaşılmamıştır. Ancak olayın multifaktöriyel olduğu ve hormonal, nörolojik, metabolik, toksik ve psikososyal faktörler içerdiği düşünülmektedir (6).

Hiperemesis gravidarumlu hastaların 2/3'ünde geçici hipertiroidi görülmektedir (7). Geçici hipertiroidizmin nedeni tam olarak anlaşılmamasına rağmen hCG'nin bu olayın patogenezinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir ve değişik çalışmalarda hCG'nin tirootropik aktivitesi belirtilmiştir (8-10). Hiperemesisli gebelerde görülen hipertiroidizm, otoimmün hipertiroidizmden

farklıdır. Yani, bu hastalarda tirotoksikozisin klasik klinik bulguları yoktur ve antitiroid antikorlar negatiftir (11). Günümüzde geçici hipertiroidizm bulunan hiperemezis gravidarum olgularının tedavisi tartışmalıdır (6).

Bu çalışmada hiperemezis gravidarum olgularında tiroid hormonlarının etkileri ve antitiroid tedavinin etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak planlandı. Haziran 2000- Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören, öncesinde herhangi bir medikal problemi olmayan, hiperemezis gravidarum tanısı almış 44 hasta çalışmaya alındı. Çoğul ve molar gebelikler çalışmaya alınmadı. Bütün hastalara abdomino-pelvik ultrasonografi, hemogram, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), elektrolitler, tam idrar analizi, total T3 ve T4, serbest triiodotironin (FT3) ve serbest tiroksin (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH) tetkikleri yapıldı. Hemogram parametreleri COULTER STKS (seri no: 2427796, USA) marka cihazlarda çalışıldı. Biyokimyasal analizler Roche- HITACHI MODULAR P+P (Seri no: 1240-18, Japan) marka otoanalizörde Roche marka kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

Tiroid hormon analizleri IMMULITE 2000 BIO DPC marka otoanalizör ile IMMULITE marka ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Standart tedavi olarak intravenöz %5 Dektrozlu ringer laktat, izotonik, prokalamın, antiemetik ve B vitamin kompleksi uygulandı. Bu tedaviye klinik yanıt alınmayan birinci grup, 48 -72 saat içinde yanıt alınamayan ve biyokimyasal olarak hipertiroidi saptananlar ise ikinci grup olarak kabul edildi. İkinci gruptaki hastalar (TSH < 0.4 mIU/ml ve serbest T4 > 1.78 ng/ml), endokrinoloji kliniğince konsülte edildi ve ek olarak tiroid ultrasonografisi, anti-TPO antikorları, tiroglobulin antikorlarının tetkikleri yapıldı ve tedaviye propiltiurasil (Propycil 50 mg tablet Dr. F. Frik®) ilave edildi (3x1tablet/gün). Tedavi başlanan bütün gebelerin tiroid fonksiyon testleri tedavi süresince takip edilerek ilacın doz ayarı yapıldı.

Hastaların sosyo-demografik verileri, laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve sonuçları hazırlanmış olan formlara kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS paket programında yapıldı. Grup karşılaştırmalarında Student T test kullanıldı.

BULGULAR

Hiperemezis gravidarum tanısıyla hospitalize edilen 44 hastanın 31'inde (%70.45) tiroid hormon profili normal sınırlarda iken, 10 olguda (%22.72) ise biyokimyasal hipertiroidizm bulguları mevcuttu. Tiroid hormonları normal sınırlarda olan hastaların hepsinde standart tedaviye klinik yanıt gözlenirken (grup 1), biyokimyasal olarak hipertiroidizm saptanan hastalarda standart tedaviye yanıt alınmadı (grup 2).

Birinci grupta serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri sırasıyla; 3.40±0.76, 1.12±0.24 ve 1.31±0.86 iken ikinci grupta; 4.89±2.95, 1.98±0.69 ve 0.12±0.8 olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 1). İkinci grupta yapılan tiroid ultrasonografisi, anti-TPO antikor, tiroglobulin antikor tetkik sonuçları normal sınırlardaydı. Endokrinoloji kliniği ile konsülte edilip, tedaviye 150m/gün propiltiurasil (Propycil 50mg tablet Dr. F. Frik®) ilave edilen ikinci gruptaki hastaların hepsinde klinik olarak olumlu cevap gözlemedi. Takip esnasında tiroid fonksiyon testleri 2- 3 haftada bir takip edilerek doz duruma göre azaltılarak ayarlandı.

Gruplar yaş, gravida, parite, son adet tarihi (SAT) ve ultrasonografik (USG) CRL ölçümlerine göre gebelik yaşları (Tablo 2), hemoglobin (Hb), hematokrit (hct), beyaz küre (wbc), üre, kreatinin (Cr), AST, ALT, sodyum (Na), potasyum (K) ve klor (Cl) değerleri (Tablo 3) açısından karşı-

Tablo 1. Grupların tiroid hormon profilleri

	Grup 1 (ortalama ±SD)	Grup 2 (ortalama± SD)	P
Serbest T3 (pg/ml)	3.40±0.76	4.89±2.95	0.045
Serbest T4 (ng/dl)	1.12±0.24	1.98±0.69	0.001
TSH (IU/ml)	1.31±0.86	0.12±0.8	0.001

Tablo 2. Hastaların özellikleri

	Grup 1 (ortalama ±SD)	Grup 2 (ortalama± SD)	P
Yaş (yıl)	26.10±3.59	30.00±4.15	0.054
Gravida	2.58±2.16	3.16±2.16	0.148
Parite	1.37±1.89	2.08±1.83	0.121
SAT geb yaşı (Hafta)	9.46±2.54	10.51±1.87	0.186
USG geb yaşı (Hafta)	9.20±2.99	8.83±2.88	0.790
Kusma sayısı	6.70±2.86	7.58±2.53	0.275
Kilo kaybı (Kg)	3.87±1.31	4.12±1.67	0.789

Tablo 3. Grupların laboratuvar bulguları

	Grup 1 (ortalama ±SD)	Grup 2 (ortalama ±SD)	P
Hb (gr/dl)	13.00±1.16	12.56±1.58	0.606
Hct (%)	38.72±3.18	35.93±4.55	0.053
Wbc (103/µl)	8650±1667	8220±1906	0.629
Üre (mg/dl)	9.87±2.98	9.62±2.56	0.883
Cr (mg/dl)	0.60±0.21	0.53±0.24	0.521
AST (U/L)	25.73±21.28	23.70±10.42	0.915
ALT (U/L)	23.73±24.17	23.90±11.67	0.479
Na (mmol/L)	135.30±3.64	136.00±5.53	0.985
K (mmol/L)	3.89±0.41	3.93±0.53	0.712
Cl (mmol/L)	103.85±5.74	104.78±5.14	0.366

laştırıldıklarında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Günlük kusma sayısı birinci grupta 6.70 ± 2.86 , ikinci grupta 7.58 ± 2.53 iken, ortalama kilo kaybı sırasıyla; 3.87 ± 1.31 ve 4.12 ± 1.67 olarak saptandı (Tablo 2). Aralarındaki fark anlamlı olmamakla birlikte, ikinci gruptaki oranlar daha yüksekti ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bulantı insanlarda oldukça yaygın görülen bir semptom olmasına rağmen, patofizyolojisi net değildir. Aynı durum gebelikteki bulantı ve kusmalar için de geçerlidir. Gebelikteki bulantı hafiften, inatçı kusmalar ile dehidratasyon, kilo kaybına yol açabilecek boyutlara ulaşabilir (hiperemesis gravidarum) (1). Bu semptomlar depresyon, kötü beslenme işe devamsızlık ve hospitalizasyon nedeni olabilir (12). Gebelikteki bulantı ve kusmanın patofizyolojisi net olmadığından tedavi yaklaşımları da ampirik olup, iyi tanımlanamamıştır (13).

Değişik çalışmalarda, hiperemesis gravidarum ile tiroid hormonlarının ilişkisi araştırılmış ve hiperemesisli gebelerde farklı oranlarda biyokimyasal hipertiroidizm saptanmıştır (7,11,14).

Hiperemesisli gebelerdeki geçici hipertiroidizmin nedeni tam olarak anlaşılmasına rağmen hCG'nin bu olayın patogenezinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. TSH ve hCG arasında yapısal benzerliğin dışında; bu ikisi arasında çapraz reaktiviteyi sağlayan reseptörler arasında da benzerlik vardır. Hiperemesis gravidarumlu hastalardaki yüksek hCG düzeyleri, klinik çalışmalarda ileri kanıt olarak bildirilmiş ve hCG ile kusmanın şiddeti ve tiroid stimülasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (8-

10,15,16).

Leunen M ve arkadaşları (11) 48 hiperemesisli gebe gruplarında %22.9 oranında hipertiroidizm saptamışlar ve bu hastalarda antitiroid tedavinin sadece tiroid testlerini normalize etmekle kalmayıp, aynı zamanda hiperemesis semptomlarında da anlamlı bir iyileşme sağladığını ifade etmişlerdir. Yine bu çalışmanın sonucunda tiroid stimülasyonunun derecesinin hastalığın şiddeti ve gebeliğin sonucu üzerine etkili olmadığını da vurgulamışlardır. Çalışmamızda 44 hastanın 10'unda (%22.72) biyokimyasal hipertiroidizm bulguları saptanmış ve bu grupta antitiroid tedaviyle anlamlı klinik yanıt gözlenmiştir. Çalışmamızın diğer bir sonucu olan biyokimyasal hipertiroidi saptanan (süprese TSH, artmış serbest T3 ve serbest T4) gruptaki, normal anti-TPO ve anti tiroglobulin düzeyleri ile, tirotoksikozun klasik klinik bulgularının olmaması idi. Bu sonuç Leunen M ve arkadaşlarının (11) sonuçlarıyla uyumludur. Deruelle P ve arkadaşları (14), 33 hastanın 22'sinde (%66.7) biyokimyasal hipertiroidizm saptamışlardır ve bu hastaların, ötiroid olanlara göre anormal elektrolitler veya artmış karaciğer enzim düzeylerine sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Yine hiperemesis şiddetinin hipertiroidizmin derecesiyle direkt olarak değiştiğini vurgulamışlardır.

Goodwin TM (7) ve arkadaşlarıyla, Jackie Y.L. Tan ve arkadaşlarının (17) çalışmalarında da benzer bulgular saptanmıştır ve olayın kendini sınırladığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hipertiroidizm saptanan grupta (grup 2) günlük kusma sayısı ve kilo kaybı daha yüksek ve standart tedaviye direnç saptanmıştır. AST ve ALT düzeyleri de anlamlı olmamakla birlikte ikinci grupta daha yüksekti. Lao TT ve arkadaşları (18) 39 hiperemesisli hastanın 17'sinde (%43.60) geçici hipertiroidi saptamışlar ve antitiroid tedavinin semptomatik kontrolde etkili olduğunu, ancak hastaların çoğunda, durumun kendini sınırlamasından sonra, gerekli olmadığını ifade etmişlerdir. Antitiroid tedavinin etkinliği açısından sonuçlarımız bu çalışmayla uyumludur.

Jackie Y.L. Tan ve arkadaşlarının (17) çalışmalarında hiperemesis gravidarum tanısıyla hospitalize edilen 87 hastada tiroid fonksiyon testi ne bakılmış, 53 olguda (%60.9) hipertiroidizm saptanmıştır. Takipleri yapılamayan 9 olgu dışında ki 44 hastanın 39'unda hiperemesisde olan

geçici hipertiroidi, 5'inde ise Grave's hastalığı saptanmıştır. Geçici hipertiroidizm saptanan hastaların serbest T4 düzeylerinin 15. gebelik haftasında normalleştiği, TSH düzeylerinin ise 19. gebelik haftasına kadar süpresse durumda kaldığı ifade edilerek, hipertiroidizmin klinik özelliklerinin yokluğunda, rutin olarak tiroid fonksiyonlarının incelenmesinin, hiperemesis gravidarumlu kadınlarda gerekli olmadığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda standart tedaviye cevap vermeyen olgularda yüksek oranda biyokimyasal hipertiroidi saptandı ve bu hastalar antitiroid tedaviden klinik olarak anlamlı fayda gördüler. Ancak gebelikte antitiroid tedavinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi kontrendikedir ve sadece bazı özel durumlarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Gebelikte genellikle hipertiroidizm tedavisinde antitiroid ilaç kullanılmaktadır. Antitiroid ilaç olarak propiltiurasil ve metimazol etkin bir şekilde kullanılabilmeyle beraber propiltiurasil plasentadan daha az geçtiği için daha fazla tercih edilmektedir. Metimazol ile aplazi cutis olguları bildirilmiş ve her iki ilaçla özellikle yüksek dozlarda fetusta hipotiroidizm ve guatr oluşabilmektedir. Bu nedenle tedavi süresince tiroid fonksiyon testleri takip edilmeli ve sT4 düzeyini üst sınırdan veya hafif üzerinde tutabilecek en düşük doz ilaç kullanılmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları ve tartışma bölümünde bahsi geçen birçok çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; hiperemesis gravidarumla, geçici hipertiroidizm birlikteliği azımsanmayacak orandadır ve bu birliktelik, hastalık seyrini olumsuz etkiliyor gibi görünmektedir.

Özellikle standart tedaviye refrakter hiperemesis gravidarumlu olgularda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve hipertiroidizm saptananlarda antitiroid tedavinin efektif bir yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 245-8
- Vellacott ID, Cooke EJA, James CE. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 27: 57-62
- Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy-state of the art 2000. Toronto: Motherisk; 2000
- Deuchar N. Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the problem with particular regard to psychological and social aspects. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 6-8
- El-Mallakh R, Liebowitz N, Hale M. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder. *J Nervous Mental Dis* 1990; 178: 655-9
- The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2000; 133
- Goodwin TM, Montro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648-52
- Hershman JM, Lee HY, Sugawara M, Mirrell CJ, Pang XP, Yanagisawa M, et al. Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 74-9
- Yamazaki K, Sato K, Shizume K, Kanaji Y, Ito Y, Obara T, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 473-9
- Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-34
- Leunen M, Velkeniers B, Verlaenen H. Is there a relationship between hyperemesis gravidarum and hyperthyroidism? *Acta Clin Belg* 2001; 56: 78-85
- O'Brien B, Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth* 1992; 19: 138-43
- Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and non-pharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781-800
- Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Dherbomez A, Wemeau JL, et al. Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 204-9
- Mori M, Amino N, Tamako H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 355-9
- Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta -subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 770-2
- Tan JY, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002; 109: 683-8
- Lao TT, Chin RK, Chang AM. The outcome of hyperemetic pregnancies complicated by transient hyperthyroidism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987; 27: 99-101