

NORMAL-EMESİS VE HYPEREMESİS GRAVİDARUM'LU GEBELERDE TİROİD FONKSİYONLARI

Dr. Kadir SAVAN (x)
Dr. Tuncay KÜÇÜKÖZKAN (x)
Dr. Mehmet YÜCEL (xx)
Dr. Mevlüt AKÇA (xxx)
Dr. Ertuğrul ATAY (xx)

ÖZET :

Erken normal gebelikte ve çeşitli derecede bulantı ve kusma şikayeti olan gebelerde tiroid fonksiyonları, hormonların total ve serbest düzeylerinin tesbit edilmesiyle yapıldı. Ayrıca her olguda serum TSH ve beta-hCG düzeyleri tesbit edildi.

Bulantı ve kusmanın derecesi ile orantılı olarak hormonların serbest fraksiyonlarında ve beta-hCG de artış olduğu, TSH da ise bir azalma olduğu tesbit edildi. ST₄ ve ST₃ ile beta-hCG arasında pozitif, TSH arasında ise negatif bir korelasyon olduğu tesbit edildi.

Çalışmamıza göre beta-hCG 'nin intrinsik tirotropik aktivitesi olduğu bu şekilde hormonların serbest fraksiyonlarını artırdığı, artan serbest hormonların hipofizer TSH'yı süprese ettikleri ve gastrointestinal emesis'e neden oldukları ifade edilebilir. Bu durum literatürde "biokimyasal-gizli-geçici bir tirotoksikoz" olarak belirtilmekte olup, antitiroid tedavi gereksizdir ve olay gebeliğin ilerlemesi ile spontan olarak düzelir.

Anahtar Kelimeler :

Emesis, hyperemesis, tiroid fonksiyonları.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri
Yrd. Doç. Dr.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Araştırmacı Gör.

(xxx) Erzurum Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Op. Dr.

GİRİŞ :

Gebelerin yaklaşık olarak % 50-60'ında gebeliğin ilk 8-12 haftalarında hafif bulantı ve kusma şikayetler görülür (Emesis Gravidarum, Morning Sickness) (1,2). Erken gebelikte meydana gelen bu hafif bulantı ve kusmalar genellikle fizyolojik dengeyi bozmadan gebelik ilerledikçe spontan ve çok kez basit önlemlerle geçerler.

Gebelerin yaklaşık olarak % 0,1'inde ise bulantı ve kusmalar süre ve şiddet açısından gittikçe artar, gün boyunca devam eder ve sonuçta ağırlık kaybı, dehidratasyon, oligüri, elektrolit bozukluklar, ketonemi ve ketozürü ile ve daha ağır olgularda hepatik, renal venözölojik bozukluklarla karakterize olan "Hyperemesis Gravidarum" meydana gelir. (2,3,4).

Emesis ve hyperemesis gravidarum'un kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, psişik ve emosyonel faktörler, nöro-endokrin faktörler ve immünolojik faktörler üzerinde durulmuştur. Son zamanlarda ise emesis ve hyperemesis gravidarum ile tiroid fonksiyonları arasında ilişkiye dair pekçok yayın yapılmıştır. (5,6,7,8).

Çalışmamız, gebeliğin 1. trimestr'inde ortaya çıkan bulantı ve kusmaların derecesi ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD :

Normal, emesis ve hyperemesis gravidarum'lu gebelerde tiroid fonksiyonlarını araştırdığımız bu prospektif çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, 1.7.1989-1.4.1990 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle polikliniğimize başvuran ve bir kısmında kliniğimize yatırılarak tetkik ve tedavi edilen toplam 95 adet 1. trimestr gebeliği olan olgu üzerinde yapıldı.

Olgularımız bulantı ve kusmanın derecesine göre gruplara ayrılarak tüm olgularda total thyroxin (TT4), total triiodothyronin (TT3), serbest thyroxin (ST4) serbest triiodothyronin (ST3), TSH ve beta-hCG serum düzeyleri spesifik Radioimmünoassay (RIA) yöntemleri ile tesbit edildi. (Coat-A-Count spesifik hormon kitleri, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). Yöntemlerin duyarlılığı ve normal değerleri şu şekilde idi: TT4: duyarlılık 0.3 mcg/dl, normal değer 4.5-12.5 mcg/dl, TT3: 7 ng/dl, normaldeğer 86-187 ng/ml, ST4: duyarlılık 0.01 ng/dl, normaldeğer 0.8-2.0 ng/dl, ST3: duyarlılık 0.2 pg/ml, normaldeğer 1.4-4.4 pg/ml, TSH: duyarlılık 0.02 mIU/ml, normaldeğer 0.3-5 mIU/ml, beta-hCG: duyarlılık 31.1 mIU/ml, normaldeğer gebelik yaşına göre değişir.

Olgularımız Tablo 1. de görüldüğü gibi gruplandırıldı.

Tablo 1. : Grupların Oluşturulması.

Grup A : Bulantı ve kusma şikayeti olmayan (normal olgular. n : 30
Grup : Sadece bulantı şikayeti olan olgular n : 20
Grup C : Bulantı ve kusma şikayeti olan olgular n : 20
Grup D : Hyperemesis Gravidarum olguları n : 25
n : Olgu Sayısı. Toplam 95 olgu.

Gruplara göre olgularımızın laboratuvar test sonuçları "ortalamalar arası fark için hipotez testi" kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR :

Gruplara göre olgularımızın yaş ve gebelik sayısı dağılımı ile ortalama gebelik süreleri Tablo 2,3 ve 4'de gösterilmiştir.

Tablo 2. : Gruplara göre olguların yaş dağılımı ve % leri.

Yaş Grupları	Grup A %	Grup B %	Grup C %	Grup D %
20-24	7 23 4	8 40 0	5 25 0	13 52 0
25-30	11 36 6	7 35 0	10 50 0	9 36 0
31 ve yukarı	12 40 0	5 25 0	5 25 0	3 12 0

Tablo 2. 'de görüldüğü gibi şiddetli bulantı ve kusma olan olguların % 52'si (13 olgu) 20-24 yaş grubunda olup, yaş ilerledikçe bulantı ve kusma ensidansı azalmaktadır.

Tablo 3. : Gruplara göre olguların gebelik sayıları ve %'leri

Gebelik Sayısı	Grup A %	Grup B %	Grup C %	Grup D %
1	1 3 3	4 20	6 30	11 44
2-4	11 36 6	10 50	1 5	11 44
5-7	12 40 0	5 25	13 65	3 12
8 ve daha fazla	6 20 0	1 5	± ±	± ±

Tablo 3.'de görüldüğü gibi ilk gebelikte de bulantı ve kusma ensidansı daha fazladır. İlk gebelikte şikayeti olmayan olgu sayısı 1 (% 3.3) iken, ilk gebelikte hyperemesis gravidarum'lu olgu sayısı 11 (%44) dür.

Tablo 4. : Gruplara göre olguların ortalama gebelik süreleri (Hafta olarak).

Grup A	5.2 hafta (2-11)
Grup B	5.2 hafta (2-11)
Grup C	6.3 hafta (4-13)
Grup D	9.1 hafta (4-14)

Talbo 4.'de görüldüğü gibi bulantı ve kusma şikayetleri gebeliğin yaklaşık, olarak 6. haftasından itibaren artmakta ve 9. haftada maksimum'a ulaşmaktadır.

Gruplara göre olgularımızın tiroid fonksiyon testleri vebeta hCG değerleri Tablo 5. 'de gösterilmiştir.

Tablo 5.'den görüldüğü gibi bütün gruplardaki tiroid homon düzeyleri normal sınırlar içinde olup, ST4 düzeyi grup A ve B'de azalmış, D'de ise artış göstermiştir. ST3 düzeyleri ise bütün gruplarda artış göstemiş ve en yüksek düzeye grup D'de ulaşmıştır. TSH düzeyleri bütün gruplar için normal gebelik sınırları içinde olup 1'den az olarak bulunmuştur. Beta-hCG düzeyleri bütün gruplarda normal gebelik sınırında olup en yüksek düzeye grup D (hyperemesis gravidarum) olgularında ulaşmıştır.

Çalışmamızdan çıkan diğer bir önemli bulgu, ST4 ve ST3 düzeyleri ile beta-hCG ve TSH düzeyleri arasındaki anlamlı ilişkilerdir. Bunlar Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6 : ST4 ile beta-hCG ve TSH arasındaki ilişki.

	ST4/beta-hTG	ST4/TSH
Grup A	xxx	—xxx
Grup B	xxx	.
Grup T	xxx	—xxx
Grup D	xxx	—xxx

Tablo 7 : ST3 ile beta-hCG ve TSH arasındaki ilişki

	ST3/beta-HCG	ST3/TSH
Grup A	xxx	—xxx
Grup B	xxx	—xxx
Grup T	xxx	—xxx
Grup D	xxx	—xxx

xxx : $p < 0.001$ —xxx : $p < 0.001$

Bu sonuçlara göre tiroid hormonlarının serbest fraksiyonları ile beta-hCG arasında çok anlamlı pozitif bir korelasyon varken, TSH ile aralarında çok anlamlı negatif bir korelasyon olduğu açıkça görülmektedir.

Tablo 5.: Gruplara göre olguların ortalama $\pm$ SD olarak tiroid fonksiyon testleri ile beta-hCG devrleri.

	TT4(ng/dl)	TT4(ng/dl)	ST4 (ng/dl)	ST3(pg/ml)	TSH(μ U/ml)	beta-hCG(mIU/ml)
Grup A	6.901 $\pm$ 2.202	147.78 $\pm$ 54.315	0.892 $\pm$ 0.404	3.38 $\pm$ 1.822	0.64 $\pm$ 0.274	25511.613 $\pm$ 23911.087
Grup B	7.056 $\pm$ 3.781	133.947 $\pm$ 28.921	0.853 $\pm$ 0.409	3.353 $\pm$ 1.121	0.854 $\pm$ 0.674	18501.612 $\pm$ 16399.402
n=20						
Grup T	7.394 $\pm$ 1.684	149.041 $\pm$ 44.243	1.192 $\pm$ 0.94	3.393 $\pm$ 0.988	0.605 $\pm$ 0.236	32982.385 $\pm$ 26343.377
n=20						
Grup D	8.897 $\pm$ 2.372	161.074 $\pm$ 39.856	1.582 $\pm$ 0.768	3.500 $\pm$ 1.768	0.753 $\pm$ 0.655	39678.17 $\pm$ 22832.759
n=25						

TARTIŞMA :

Erken gebelikte ortaya çıkan bulantı ve kusmalar M.Ö. 2000 yıllarından beri beri bilinmelerine rağmen, etiyolojik faktörler hala tam olarak bilinmemektedir. (9,10). Psikişik ve emosyonel faktörler, nöro-endokrin faktörler ve immünolojik faktörler üzerinde durulmuştur. Ayrıca, bulantı ve kusmaların primigravidaelerde, genç yaş grup gebeliklerde, obez gebelerde ve sigara içmeyenler ile eğitim düzeyi düşük gebelerde daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. (9).

Çalışmamızda bulantı ve kusmaların primigravid gebelerde daha sık olduğu, gebelik sayısı arttıkça görülme sıklığının azaldığı ve genç yaş grubu gebelerde daha sık görüldüğü açıkça görülmektedir. Bu bulgular Klebanoff'un bulgularıyla uygunluk göstermektedir. (9)

Tablo 5'den görüldüğü gibi olguların total tiroid hormon konsantrasyonları normal gebelikte beklenen artışa göre düşük düzeyde olmasına rağmen, semptomların şiddetinin artışına bağlı olarak paralel bir artış göstermiştir.

Gebelikte tiroid fonksiyonlarını araştırmada hormonların total düzeylerinin önemi azdır. (2,11,12). Asıl, önemli tiroid fonksiyon testi, hormonların serbest fraksiyonlarıdır. Gow (13), Margot(134) ve Bruun (15) ST4 ve ST3 'ün erken normal gebelikte azaldığını, Osathanondh (16) değişmediğini, Guillaume (17) ve Harada (18) ise ST4 'ün arttığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda normal gebe grubunda (grup A) serum ST4 konsantrasyonları gebe olmayan kontrol ortalaması ile karşılaştırıldığında önemli derecede düşük olduğu görülmektedir. ($p<0.001$). ST3 ise normal grupta hafifçe artmıştı.

Semptomların ağırlık derecesi ile hormonların serbest fraksiyonlarında bir artış olduğu gözlemlendi. ST4 için grup A-C'de $p<0.05$, A-D'de $p<0.001$, grup B-C'de $p<0.05$, B-D'de $p<0.001$, C-D'de $p<0.05$ olarak bulundu. ST3 için ise gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bütün gruplarda TSH serum düzeylerinin değişkenliği istatistiki olarak önem-sizdi.

Olguların beta-hCG serum düzeyleri ise gebeliğin ilerlemesi ile progressif olarak artmış ve en yüksek düzeye grup D'de ulaşmıştır.

Her grup için ST4 ve ST3 düzeyleri ile beta-hCG arasında çok anlamlı pozitif bir korelasyon, TSH ile ise çok anlamlı negatif bir korelasyon vardır.

Normal gebelik sırasında tiroid bezi'nin potansiyel olarak 3 ayrı polipeptid hormon tarafından stimüle edildiği ve sonuçta tiroid fonksiyonlarında artış meydana gelerek bulantı ve kusmaya yol açtığı birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür (13,18).

Bizim bulgularımız da bu literatürlerde belirtilen bulgularla uygunluk içindedir. Şöyleki, erken gebelikte beta-hCG'de meydana gelen artış tiroid bezi'nin stimüle

etmekte ve ST4'de artışa yol açmaktadır. Artan ST4 hipofizer TSH'yı süprese etmekte ve bulantı ve kusmaya yol açmaktadır. Bu durum çeşitli araştırmacılar tarafından "biokimyasal-gizli-geçici tirotoksikoz" olarak ifade edilmiştir. Harada ve ark. (18) ile Pekonen ve ark. (21) beta-hCG'nin tirotropik etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Mori ve ark. (7) ile Evans ve ark. (6) erken gebelikteki bulantı ve kusmanın derecesi ile tiroid fonksiyonları ve beta-hCG arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, Mori, pozitif birilişki, Evans ise negatif bir ilişki tesbit etmiştir.

Bouilllon (5), Bober (19) ve Jeffcoate (20), bulantı ve kusma olgularında biokimyasal bir tirotoksikoz olduğunu tesbit etmişlerdir.

Araştırmacılar, biokimyasal tirotoksikoz olgularında antitiroid tedavinin gereksiz olduğunu da vurgulamışlardır. Çünkü bu durum gebeliğinin ilerlemesi ile spontan olarak düzelmekte ve semptomlar için klasik tedavi yeterli olmaktadır.

Sonuç olarak, Mori ve ark. (7)'nin belirttiği gibi, emesis ve hyperemesis gravidarum'lu gebelerde tiroid bezi beta-hCG tarafından stimüle edilmekte ve bunun sonucu olarak ST4'de artış olmaktadır. Artan ST4 ise gastrointestinal emesis'e neden olmaktadır. ST4'deki bu artış ise "biokimyasal-gizli-geçici bir tirotoksikoz" olarak ifade edilmektedir.

SUMMARY :

THYROID FUNCTIONS IN PATIENTS WITH NORMAL- EMESIS AND HYPEREMESIS GRAVIDARUM.

We carried out thyroid functions tests which measuring total and free portions of hormones in pregnant women who have several degree of nausea and vomiting.

We found that degree of nausea and vomiting related to increase in free portions of hormones and beta-hCG, conversely a decrease in TSH. We also found that there was positive correlations between ST4 , ST3 and beta-hCG and there was a negative correlations between ST4, ST3 and TSH.

According to our study, beta-hCG has a intrinsic thyrotropic activity and act free portions of hormones in this way. In addition, increases in hormones levels suppress the TSH levels and causes gastrointestinal emesis. This idea was called concealed, temporary, biochemical thyrotoxicosis. This effect recovers spontaneously as pregnancy advanced does not require antithyroid therapy.

Key Words :

Emesis, hyperemesis, thyroid functions.

KAYNAKLAR

1. Mel. L. Barclay. : Physiology of Pregnancy. In Sciarra (ed). Gynecology and Obstetrics. Vol.2, Chap. 13. Harper-Row Co. Philadelphia, 1987.
2. Paurstein, C.L.: Clinical Obstetrics. John Wiley and Sons, 1977, p: 717.
3. Arısan, K.: Doğum Bilgisi. Cilt: 2,3. Baskı. Ciltüt Matbaacılık Sanayii ve Tic. A.Ş. İstanbul, 1989. s.: 1124-961
4. Fairweather, D.V.: Nausea and vomiting during pregnancy. Obstet. Gynecol. Annu. 7: 91, 1978.
5. Bouillon, R., Naesens, M., Van Assche, F.A., Keyser, L.D.E. et al.: Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. Am. J. Obstet. Gynecol. August. 15, 1982, p: 922-925.
6. Evans, A.J., Li, T.C. , Selby, C. and Jeffcoate, W.J.: Morning Sickness and thyroid function. British Journal of Obstetrics and Gynecology. May, 1984. Vol: 93, p: 527-528.
7. Mori, M., Amino, N., Tamaki, H., Miyai, K. and Tanizawa, O.: Morning Sickness and Thyroid function in normal pregnancy. Obstetrics and Gynecology. Vol: 72, No: 3, part: 1, Sep. 1988, p: 355-359.
8. Kirshon, B., Lee, W. and Catton, D.B.: Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. Obstetrics and Gynecology. Vol: 71, p: 2, June. 1988, p: 1032-1034.
9. Klebanoff, M.A., Koslowe, P.A., Koslow, R. and Rhoads, G.G.: Epidemiology of Vomiting in early pregnancy. Obstetrics and Gynecology. Vol: 66, No: 5, November, 1985, p. 612-615.
10. Masson, G.M., Anthony F. and Chau, E.: Serum chorionic gonadotropin (hCG), Schwangerschaftsprotein 1 (SP 1), Progesterone and Oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. British Journal of Obstetrics and Gynecology. March, 1985, Vol: 92, p: 211-214.
11. Schinfeld, J.S.: Maternal Endocrine Systems in Pregnancy. In Sciarra (ed). Gynecology and Obstetrics. Vol.: 2, chap.: 28. Harper-row Co. Philadelphia, 1987.
12. Cunningham, MacDonald, Gant.: Williams Obstetrics. Eighteenth edition. Appleton and Lange. 1989, p: 129, 153, 1992, 829.
13. Gow, S.M., Kellett, H.A., Seth, J., Sweeting, V.M., Toft, A. D. and Beckett, G.J.: Limitations of new thyroid function test in pregnancy. Clinical Chimica Acta. 152, (1987) p: 325-333.
14. Boss, M.(Kingstone, D.: Serum free thyroxine in pregnancy. British Medical Journal. Sep. 1979, p: 550.

15. Bruun, Th. and Kristoffersen, K.: Thyroid function during pregnancy with special reference to hydatiform mole and hyperemesis. *Acta Endocrinologica*. 88 (1978) p: 383-389.
16. Osathanondh, R., Tulchinsky, D. and chopra, I.J.: Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. *JCE and x.M.* 1976. Vol. : 42, No: 1, p: 99-103.
17. Guillaume, J., Schussler, G.C. and Goldman, J.: Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: High free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH releasing hormone in the first trimester. *JCE and M.* 1985 Vol: 60, No: 4, p: 678-684.
18. Harada, A., Hershman, J.M., Reed, A.W., Braustein, G.D. et al.: Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *JCE and M.* Vol: 48, No: 5, p: 793-797.
19. Bober, S.A., McGill, A.C. and Tunbridge W.M.G. : Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinologica*. 1986, 111, p: 404-410.
20. Jeffcoate, W.J. : Recurrent pregnancy induced thyrotoxicosis presenting as hyperemesis gravidarum. Case Report. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. April, 1985, Vol: 92, p: 413-415.
21. Pekonen, F., Alfthan, H., Stenman, U. and Ylikorkala, O.: Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: Circadian variation and evidence intrinsic thyrotropic activity of hCG. *JCE and M.* Vol: 66, No: 4, 1988, p: 853-856.