

سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی در تهوع و استفراغ اوایل بارداری

چکیده

زمینه و هدف: در دوره حاملگی، در مواردی غده تیروئید دچار تغییر و تحولاتی شده که نتیجه آن هیپرتیروئیدی و در بعضی از موارد منجر به تهوع و استفراغ در این دوره خواهد شد. هدف از این پژوهش بررسی ارتباط سطح سرمی TSH (هورمون تحریک کننده تیروئید) و تیروکسین ($T4$) که نشان دهنده وضعیت فعالیت تیروئید هستند، با تهوع و استفراغ در زنان حامله در اوایل بارداری می باشد.

روش بررسی: افراد مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد در این مطالعه از میان زنان باردار شهر گرگان که برای آزمایشهای روتین بارداری مراجعه کرده بودند انتخاب شدند.

در این پژوهش سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی در ۶۰ زن باردار بدون تهوع و استفراغ با ۶۰ زن باردار با تهوع و استفراغ با روش الیزا مقایسه شدند. دو گروه نمونه و کنترل از نظر مشخصات دموگرافیک با هم همسان بودند.

یافته ها: سطح سرمی $T4$ در ۳۴ نفر (۵۶٪) از زنان باردار با تهوع و استفراغ در مقایسه با ۲۰ نفر (۳۳٪) از خانمهای باردار بدون تهوع و استفراغ افزایش یافته است. میانگین سطح سرمی $T4$ در خانمهای باردار با تهوع و استفراغ و بدون آن به ترتیب عبارت بود از: $11.30 \pm 2.8 \mu\text{g/dl}$ ، $10.26 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$ که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$).

مقادیر TSH خانمهای باردار با تهوع و استفراغ تفاوت محسوسی با گروه کنترل نداشتند.

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان می دهد که در اوایل بارداری افزایش سطح سرمی $T4$ ممکن است ارتباط مستقیم و معنی داری با وجود تهوع و استفراغ داشته باشد.

واژه های کلیدی: زنان باردار، تهوع، استفراغ، هورمون تولید کننده تیروئید، تیروکسین

فرشته شاهمحمدی

استادیار، گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران

آزاد رضا منصوریان

دانشیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و اختلالات متابولیک و گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

هادی رضا منصوریان

پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران

نویسنده مسئول: آزاد رضا منصوریان

تلفن: ۰۹۱۱۷۵۸۰۱۰

پست الکترونیک:

azad_r_mansourian@yahoo.com

آدرس: گرگان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مجموعه آموزشی شاداران فلسفی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و اختلالات متابولیک

وصول مقاله: ۸۷/۴/۱۵

اصلاح نهایی: ۸۷/۱۰/۲۰

پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲۹

مقدمه

تهوع و استفراغ در طول بارداری (NVP: Nausea and Vomiting of pregnancy) شایعترین وضعیت فیزیولوژیک در طول بارداری است که تا ۸۰٪ حاملگیها را تحت تاثیر خود قرار می دهد. در اکثر موارد تا هفته شانزدهم بارداری این تهوع و استفراغ از بین می رود. هر چند در ۲۰٪ از موارد تا آخر حاملگی این علائم را به همراه خود دارند. NVP شدید (هیپرامیزیس گراویداروم) در کمتر از ۱٪ خانمهای باردار دیده می شود و در موارد شدید امکان دارد به بستری شدن در بیمارستان و مایع درمانی منجر شود.

تغییرات وسیع هورمونی و نیازهای متابولیکی فراوانی در دوره بارداری به وقوع پیوسته که نتیجه آن منجر به اثرات پیچیده ای در عملکرد تیروئید خواهد شد. از آنجا که به طور کلی بیماریهای تیروئیدی در خانمهایی که در سن باروری اند به مراتب از مردان بیشتر است، نارساییهای تیروئیدی همانند التهابات مزمن تیروئیدی، هیپرتیروئیدی، بیماری گریو، به طور نسبی در زنان باردار هم بیشتر است (۱ و ۲).

HCG یک هورمون گلیکوپروتئینی است و تشابه ساختمانی نسبی این هورمون و هورمون محرک غده تیروئید (TSH) سبب آن شده است که در بسیاری از گزارشها پرکاری غده تیروئید در دوره بارداری را به افزایش سطح سرمی HCG نسبت دهند. از طرف دیگر در دوره بارداری سطح سرمی بالای HCG همچنین می تواند بطور همزمان ترشح هورمونهای استروژنی و تیروئیدی را افزایش داده که مجموعه این تغییر و تحولات هورمونی ممکن است منجر به تهوع و استفراغ و هیپرتیروئیدی در دوره حاملگی گردد. گزارشهایی دیگر حاکی از آن است که تغییرات هورمونهای دیگری از جمله پروژسترون، افزایش سطح سرمی هورمونهای استروژنی مانند استرادیول (E2) و استریول (E3)، کم کاری قسمت قشری غدد فوق کلیوی و کاهش کورتیزول، کاهش هورمون رشد و افزایش پرولاکتین در دوره بارداری ممکن است منجر به ضایعه تهوع و استفراغ شود اگرچه این یافته ها را نمی توان بطور قطع با تهوع و استفراغ اوایل بارداری در ارتباط مستقیم دانست (۳).

علاوه بر آن وضعیت ایمنی، وضعیت جفت و مجاری سیستم گوارشی از جمله معده و حرکات روده، ترشح مایعات در مجاری سیستم گوارش، آنزیمهای متابولیکی، وضعیت تغذیه، کاهش عناصر کمیاب و عوامل روحی و روانی همه می توانند در پدیده تهوع و استفراغ اوایل بارداری اهمیت داشته باشند. زنان مبتلا به تهوع و استفراغ از نظر فیزیکی، عاطفی و روحی درگیر می شوند که این موضوع در چندین مطالعه بررسی شده است در مواردی حتی به ختم بارداری رضایت می دهند تا اینکه عوارض شدید بارداری را تحمل کنند. حتی در موارد بسیار خفیف NVP می تواند اثرات سوء در کیفیت زندگی خانم باردار، اختلال در کار و روابط اجتماعی و شخصی فرد داشته باشد (۱).

در موارد هیپرامیزیس گراویداروم غالباً با هیپرتیروئیدی مواجه می شویم ولی ارتباط بین این دو پدیده کاملاً شناخته شده نیست. اتیولوژی تهوع و استفراغ و نوع شدید آن هیپرامیزیس گراویداروم که در موارد شدید امکان دارد به بستری شدن در بیمارستان منجر شود شناخته شده نیست، به نظر می رسد HCG نقش بیشتری داشته باشد زیرا بالاترین سطح سرمی آن در طول بارداری همزمان با اوج تهوع و استفراغ در طول حاملگی می باشد (۴).

تشخیص بالینی هیپرتیروئیدی در طول بارداری به علت مشابهت بسیاری از علائم آن با علائم طبیعی در طول بارداری به راحتی قابل تشخیص نیست، هر چند بعضی از انواع هیپرتیروئیدی اختصاصاً در این دوره دیده می شود (۵).

هدف از این تحقیق تعیین سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی (TSH) و تیروکسین (T4) در طی دوران حاملگی در زنان باردار منطقه گرگان و ارتباط آن با تهوع و استفراغ در اوایل بارداری می باشد.

روش بررسی

در این تحقیق، ۶۰ زن باردار، در اوایل حاملگی با تهوع و استفراغ با عنوان مورد و ۶۰ زن باردار بدون تهوع و استفراغ با عنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. جامعه آماری از میان خانمهای مراجعه کننده به مرکز تحقیقات آزمایشگاه تشخیص طبی

میزان نرمال TSH 0.32-5/2 mIU/L 4/7-12/5 micg/dl می باشد. در این مطالعه T4 بالاتر از 12/5 micg/dl و TSH پایین تر از 0.32

یافته ها

میانگین سن بین گروه مورد و کنترل تفاوت معنی داری نداشت (۲۶ سال در برابر ۲۶/۱ سال). در این بررسی در حدود ۸۰٪ از زنان مورد مطالعه در بارداری اول و دوم بودند. (۵۰٪ بارداری اول و ۳۰٪ بارداری دوم) در موارد زایمان هم تفاوت قابل توجهی وجود نداشت (۶۲٪ زایمان اول و ۴۰٪ زایمان دوم).

سطح سرمی هورمونهای T4, TSH در بین جمعیت آماری مورد و کنترل در جدولهای ۱ و ۲ نموده شده است.

خانمهای با تهوع و استفراغ در مقایسه با خانمهای باردار بدون تهوع و استفراغ از نظر T4 با یکدیگر تفاوت معنی داری داشتند ($P < 0.05$) داشتند. (جدول ۱). این بدان معناست که ۵۶/۶٪ از گروه مورد افزایش سطح T4 داشتند در مقایسه با ۳۳/۳٪ در گروه کنترل. تفاوت معنی داری بین سطح TSH در بین گروه مورد و گروه کنترل وجود نداشت (جدول ۲).

دانش در شهرستان گرگان مرکز استان گلستان در طول یکسال (۸۷-۱۳۸۶) که برای آزمایشهای روتین بارداری مراجعه کرده بودند و تمایل به همکاری داشتند، به طور تصادفی انتخاب شدند.

سن بارداری در افراد مورد بررسی بین ۶-۸ هفته بود. در گروه مورد همه افراد مبتلا به تهوع و استفراغ ضعیف (تهوع و استفراغ کم در صبحگاه) تا متوسط (تهوع و استفراغ ۲-۳ بار در طول روز) بودند و موردی از تهوع و استفراغ شدید مورد مطالعه قرار نگرفت.

اطلاعات دموگرافیک و وضعیت بیماران در طی دوره بارداری با پرسشنامه جمع آوری شد. در این بررسی جامعه آماری در دو گروه کنترل و شاهد از نظر سن و زمان بارداری با هم همسان شده بودند. از هر زن مورد مطالعه ۲ml خون وریدی گرفته شد، سرم آنها جدا شد و سطح سرمی TSH و T4 با روش کیت شرکت پیشتاز طب (تهران-ایران) انجام شد. اطلاعات جمع آوری شده وارد کامپیوتر گردید و با نرم افزار SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نتایج بین ۲ گروه با هم مقایسه گردید.

جدول ۱- سطح سرمی T4 در میان زنان باردار با تهوع و استفراغ و گروه کنترل

T4(micg/dl)	مورد (۶۰ نفر)	کنترل (۶۰ نفر)
افزایش $> 12/5$	۳۴ (% ۵۶/۶)	۲۰ (% ۳۳/۳)
(محدوده طبیعی) ۴/۷-۱۲/۵	۲۶ (% ۴۳/۳)	۴۰ (% ۶۶/۶)
میانگین، میانه (انحراف معیار)	۱۲/۳ و ۱۱/۸ (±۲/۸۳)	۱۰/۲۶ و ۱۰ (±۲/۴۸)

جدول ۲- سطح سرمی TSH در میان زنان باردار با تهوع و استفراغ و کنترل

TSH(mIU/L)	مورد (۶۰ نفر)	کنترل (۶۰ نفر)
کاهش $< 0/3$	۶ (% ۱۰)	۶ (% ۱۰)
(محدوده طبیعی) ۰/۳۲-۵/۲	۵۴ (% ۹۰)	۵۴ (% ۹۰)
میانگین، میانه (انحراف معیار)	۱/۴۳ و ۱/۳ (±۱/۰۵)	۱/۱۹ و ۰/۹۵ (±۰/۸۱)

بحث

تهوع و استفراغ عوارضی است که علائم آن در ۴-۷ هفته اول بارداری ظهور می کند مطالعات زیادی حاکی از آن است که هیپرتیروئیدی یکی از عوامل اصلی در پدیده تهوع و استفراغ دوره بارداری می باشد و این ضایعه در بین زنانی که در سه ماهه اول بارداری خود بوده و دچار هیپرتیروئیدی می باشند شایعتر است (۶). هدف اصلی از این مطالعه بررسی وضعیت عملکرد تیروئید در زنان باردار منطقه گرگان بود که مبتلا به تهوع و استفراغ بودند، با توجه به یافته اصلی مطالعه حاضر که با فرضیه اولیه این پروژه تحقیقاتی هماهنگی دارد، نتیجه گیری می شود که هیپرتیروئیدی یکی از عوامل در تهوع و استفراغ دوره بارداری به شمار می رود و این حقیقت در مطالعات زیادی در نقاط مختلف دنیا مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته که در این مقاله به آن یافته ها اشاره شده است.

هیپرتیروئیدی بیوشیمیایی در خانمهای باردار با تهوع و استفراغ و نوع شدید آن هیپرامیزیس گراویداروم یک پدیده خود محدود می باشد که وضعیت کلینیکی آنها نشان دهنده شرایط بالینی گریو و یا آنتی بادیهای تیروئیدی شامل آنتی بادیهای رسپتور TSH، آنتی میکروزیمال آنتی بادی و آنتی تیروگلوبولین آنتی بادی نمی باشد در یک بررسی که بر نقش HCG در تهوع و استفراغ و نوع شدید آن هیپرامیزیس گراویداروم انجام شده است، مشخص گردید که HCG در نهایت تحریک کننده غده تیروئید است و اگر تهوع و استفراغ به صورت مستمر در خانمهای باردار با HCG بالا مشاهده شود دلیل آن پرکاری غده تیروئید است. نتایج این مطالعات نشان می دهد که بین میزان تحریک غده و تولید هورمون تیروئید و نیز میزان و شدت تهوع و استفراغ، ارتباط معنی داری دیده می شود (۷). در تحقیق دیگری ارتباط مستقیمی بین نارسایی غده تیروئید و تهوع و استفراغ در طول بارداری به اثبات رسیده است و بررسی آزمونهای تیروئیدی برای تشخیص نارسایی این غده در طول بارداری ضروری می باشد (۸). در تحقیق دیگری در مورد بررسی نقش هورمون تیروئید در زنان و خانمهای باردار در کشور چین نشان داده شده است که سن مادر و تمام هورمونها در خانمهای باردار با تهوع و استفراغ در مقایسه با گروه کنترل شدت متفاوت

بوده است ولی با این حال نتایج پژوهش چین در نهایت به این نتیجه رسیده است که تنها سن، تیروکسین و TSH نقش بسزایی در این عارضه داشته و متغیرهای مستقل بوده اند. در پژوهش چین همچنین به این نتیجه رسیده اند که که HCG خود به تنهایی متغیر مستقل در ایجاد اتیولوژی تهوع و استفراغ نمی باشد بلکه به صورت غیر مستقیم با تحریک غده تیروئید در پدیده تهوع و استفراغ دوره حاملگی نقش دارد. (۲)

در تحقیقی دیگر در ایتالیا ارتباط هیپرتیروئیدی با افزایش سطح سرمی HCG در زنان باردار با تهوع و استفراغ به اثبات رسیده است و نشان داده اند که ۴۰ تا ۷۰ درصد نارساییهای تیروئیدی در دوره بارداری ناشی از افزایش HCG است. بررسی هورمونی در زنان کویتی نیز ارتباط مستقیم بین تهوع و استفراغ و افزایش هورمونهای تیروئیدی را نشان داده است (۹ و ۱۰).

بررسی حالت تهوع صبحگاهی و فعالیت تیروئید حتی در بارداریهای نرمال در بین زنان ژاپنی در اوایل حاملگی نشان دهنده یک افزایش محسوس در سطح سرمی T4 و کاهش در TSH در مقایسه با خانمهای غیر باردار می باشد (۶). هر چند تحقیقاتی هم وجود دارد که ارتباط بین تهوع و استفراغ در طول بارداری را با فعالیت تیروئید مورد تردید قرار می دهد (۱۲ و ۱۱)، ولی در عین حال گزارشهای بسیار زیاد وجود دارند که بیان کننده ارتباط بین تهوع و استفراغ و هیپرامیزیس گراویداروم در طول بارداری و هیپرتیروئیدی است که در این مقاله به آن اشاره شده است.

نتایج تحقیق ما ارتباط بین هیپرتیروئیدیسم و تهوع و استفراغ در طول بارداری را تأیید می کند. نتایج بررسی در حال حاضر نشان می دهد زمانی که سطح هورمونهای تیروئیدی را در دو گروه خانمهای باردار با تهوع و استفراغ و خانمهای باردار بدون تهوع و استفراغ با هم مقایسه کنیم به این نتیجه می رسیم که سطح هورمون T4 در گروه مورد نسبت به گروه کنترل بالاتر است با توجه به مقالات متعددی که در این مطالعه به آنها اشاره شده است نتیجه گیری می شود که افزایش فعالیت غده تیروئید و تولید میزان بالای تیروکسین به احتمال زیاد نقش مستقیمی در تهوع و استفراغ در طول دوران بارداری داشته باشد.

مطالعات متفاوتی که در کشورهای مختلف انجام شده حاکی از آن است که HCG فعالیتی شبیه به TSH دارد و می تواند در دوران بارداری در پایین آوردن سطح سرمی TSH نقش عمده ایفا کند و از آنجا که در اوایل بارداری سطح سرمی HCG هم به آن اندازه افزایش نیافته است که بتواند اثرات مشابه بالایی از TSH را از خود نشان دهد بنابراین احتمالاً عدم مشاهده سطح سرمی TSH پایین ناشی از این پدیده می باشد. در بررسی حال حاضر مطالعه تنها بر روی زنان باردار با تهوع و استفراغ خفیف و متوسط به مرحله عمل در آمده و مواردی با تهوع و استفراغ شدید که با سرکوب TSH شدید همراه باشد بررسی نشده اند. در پایان با توجه به نتایج بررسی مطالعه حاضر به این نتیجه می رسیم:

۱- افزایش میزان T4 که نشانه هیپرتیروئیدی است، می تواند نقش بسزایی در تهوع و استفراغ دوران بارداری داشته باشد و این نتایج با گزارشهای متعدد از کشورهای متفاوت که در این مطالعه به آن اشاره شده است، مطابقت دارد.

۲- TSH فقط در تعداد معدودی از زنان شرکت کننده در این تحقیق سرکوب شده بود و این پدیده احتمالاً به علت آن است که این بررسی در بین زنانی که در اوایل بارداری خود بوده اند انجام شده است و به دلیل پایین بودن سطح سرمی HCG به نظر می رسد که تفاوت محسوسی در میزان TSH بین گروه مورد و کنترل مشاهده نشود.

تشکر و قدردانی

از کارکنان محترم مرکز تحقیقات آزمایشگاه تشخیص طبی دانش گرگان بویژه آقای ابوالفضل عسکری که در این مطالعه یکساله همکاری صمیمانه ای داشته اند سپاسگزاری می شود.

باید متذکر شد که تغییرات هورمونی به دنبال نیازهای متابولیک حتی در طول بارداری طبیعی منجر به تغییرات عمده در پارامترهای عملکردهای بیوشیمیایی تیروئید می شود.

در دوره بارداری غده تیروئید برای مقابله با عوامل مختلف دچار تغییر و تحول شده است که مجموعه این تحولات دوره بارداری زمینه را برای بهترین تاثیرات هورمونهای تیروئیدی آماده می کند. از طرف دیگر این اتفاقات در زمانهای متفاوتی در طول بارداری به وقوع می پیوندد که حاصل آن تاثیرات پیچیده ای در متابولیسم زن باردار می باشد (۱۳ و ۱۴).

نتایج حاصله از مطالعه حال حاضر نشان می دهد که میانگین غلظت TSH تفاوت محسوس و معنی داری بین گروه مورد و کنترل نداشته است در حالی که تفاوت معنی داری در مورد غلظت میانگین T4 بین دو گروه مشاهده شد. (۱۱/۳ میکروگرم در دسی لیتر در برابر ۱۰/۳) در جامعه آماری این مطالعه ۳۴ نفر (۵۶/۶٪) از گروه مورد با علائم تهوع و استفراغ سطح T4 بالایی داشتند ولی در گروه کنترل ۲۰ نفر (۳۳/۳٪) شاهد افزایش T4 بودند که این مطلب می تواند دلیلی بر رابطه بین هیپرتیروئیدی و وجود علائم تهوع و استفراغ در اوایل بارداری باشد. در یک بررسی به این نتیجه رسیدیم که در ۱۰٪ از موارد TSH در بین مورد و کنترل ($0/32 \text{ ml/L}$) بود و تفاوت آماری معنی داری در این مورد در بین دو گروه دیده نشد، که این موضوع ممکن است به دلیل پایین بودن میزان سطح سرمی HCG موجود در جامعه آماری این تحقیق باشد، اکثر زنان باردار در این بررسی در ۶-۸ هفته اول بارداری بودند و میزان HCG به حداکثر خود نرسیده است که بتواند با تقلید کردن TSH هورمونهای تیروئیدی را تولید و TSH را کاهش دهد.

References

1-Sheehan P. *Hyperemesis gravidarum –assessment and management*. Aust Fam physician, 2007. 36(9):698-701
2- Panesar NS, Li CY, Rogers MS. *Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001. 80(6): 519-24
3-Hershman JM. *Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid*. Best pract Res Clin Endocrinol Metab 2004 Jun; 18(2):249-65.

4-Lazarus JH. *Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management*. Treat Endocrinol. 2005; 4(1):31-41
5-Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. *Hyperthyroidism in pregnancy*. pol Merkur Lekarski. 2006. 21(126):579-84
6-Mori M, Amino M, Tamaki O. *Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy*. Obstet Gynecol. 1988. 72:355-359.

7-Tomas M. goodwin ,martin montoro ,jorge H .et al ;*The Role of Chorionic Gonadotropin in Transient Hyperthyroidism of Hyperemesis Gravidarum* .J Clin Endocrinol Metab . 1992. 1333-1337 .

8-Corinne R .fantz , Samuel dagogo-jack H.ladenson , etal. *Gronowski Thyroid Function during Pregnancy*. Clinical Chemistry.1999. 45:12 2250-2258 .

9-Caffrey TJ ; *Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum : a sheep in wolf's clothing* .J Am Board Fam Pract. 2000 .13(1):35-8 .

10-Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, et al . *Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum* .Arch Gynecol Obstet .2002 ;266(4):218-22.

11-Kaupilla A,Huhtaniemi I ,Ylikorkala O. *Raised serum human chorionic gonadotropin concentrations in hyperemesis gravidarum* .Br Med J [Clin Res]. 1979 .1:1670-1671.

12-Soules MR,Hughes CL, Garsia JA,Livengood CH,Prystowsky MR, Alexander E. *Nausea and vomiting of pregnancy :role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone*.Obstet Gynecol. 1980 .55:696-700 .

13-Fantz CR,Dagogo-Jack s, Ladenson JH. *Gronowski Thyroid Function during pregnancy*.Clin chem.1999 Dec;45(12):2250-8.

14-Rashid M, Rashid MH. *Obstetric management of thyroid disease*. Obstet Gynecol Surv.2007;62(10):680-8