

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM OLGULARINDA TİROİD FONKSİYON TESTİ NORMAL OLAN VE OLMAYANLARIN BİRİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER DOPPLER ULTRASON PARAMETRELERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF FIRST TRIMESTER UTERINE ARTERY DOPPLER PARAMETERS IN HYPEREMESIS
GRAVIDARUM PATIENTS WITH NORMAL AND ABNORMAL THYROID FUNCTION TESTS

İsa Şükrü ÖZ

Zonguldak Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Hiperemesis gravidarum hastalarında tiroid hormonlarının vasküler etkilerine bağlı olarak birinci trimester uterin arter Doppler ultrasonografi parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Nisan 2018 ile Temmuz 2018 arasında hastanemize başvuran ve hiperemesis gravidarum tanısı alan 100 hasta, tiroid fonksiyon testleri normal olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gebelerin yaş, gravida, parite, düşük, kürtaj ve alerji öyküleri, sigara ve alkol kullanımı ve ilk trimester Doppler ultrasonografi parametreleri ile ilgili veriler kaydedildi. Değişkenler arası karşılaştırmalar, Mann Whitney U ve Pearson Ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR: Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hastalara göre ortalama sağ pulsatilite indeksi (PI) anlamlı olarak yüksek bulundu (2.09 ± 0.12 vs 2.05 ± 0.11 ; $p < 0.05$). Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hastalara göre ortalama sağ rezistif indeks (RI) skoru ise anlamlı olarak düşük bulundu (0.78 ± 0.02 vs 0.81 ± 0.02 ; $p < 0.05$).

SONUÇ: Hiperemesis gravidarum olgularında tiroid fonksiyon testi normal olanların tiroid fonksiyon testi normal olmayanlara göre uterin arter doppler parametrelerinden sağ PI değeri daha yüksek ve sağ RI değeri daha düşük izlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Hiperemesis gravidarum, uterin arter, doppler ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

OBJECTIVE: Based on the vascular effects of thyroid hormones, this study aims to compare the first trimester uterine artery Doppler ultrasonography parameters of hyperemesis gravidarum patients with respect to thyroid function tests.

MATERIAL AND METHODS: A total of 100 patients with hyperemesis gravidarum diagnosed at our hospital between April 2018 and July 2018 were divided into two groups according to thyroid function tests. Data related with age, gravidity, parity, abortion, curettage, allergy, smoking, alcohol intake and the first trimester Doppler ultrasonography were recorded. Comparisons were made by Mann Whitney U and Pearson Chi-square test.

RESULTS: The mean right pulsatility index (PI) score was significantly higher in patients with normal thyroid functions than in patients without abnormal thyroid functions (2.09 ± 0.12 vs 2.05 ± 0.11 ; $p < 0.05$). The mean right resistive index (RI) score was significantly lower in patients with normal thyroid functions than in patients without abnormal thyroid functions (0.78 ± 0.02 vs 0.81 ± 0.02 , $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Hyperemesis gravidarum patients with normal thyroid function tests had significantly higher mean right PI values and lower right RI values than patients with abnormal thyroid function tests.

KEYWORDS: Hyperemesis gravidarum, uterine artery, Doppler ultrasonography, thyroid function tests

GİRİŞ

Gebelerin birçoğunda görülen bulantı ve kusmaların oral alımı etkilemesi, dehidratasyona neden olması ve idrarda keton atımını arttırması sonucu hiperemezis gravidarum tablosu ortaya çıkar (1). Hiperemezis gravidarum, gebelerin yaklaşık %3'ünü etkiler (2). Bu hastalarda, human chorionic gonodotropin (hCG) hormonundaki artışın etkisiyle tiroid hormonları yükselir. Serumdaki hCG molekülleri tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerine bağlanır, bu durum tiroid bezinin daha çok hormon üretmesine neden olur ve tiroid bezinin büyümesi ve kanlanması artar (3-5).

Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar arttıkça vazodilatasyon ve kan akım hızında artış meydana gelir. Buna ikincil olarak da nabız basıncı artar. Buna ilaveten, hiperemezis gravidarum hastalarında artan keton cisimcikleri, anne kanındaki asit seviyesini yükseltir. Annenin metabolizması bu durumu dengelemek için solunum sayısını artırır ve respiratuar alkaloz meydana gelir. Respiratuar alkaloz ise uterin arterde konstriksiyona yol açar ve utero-plasental akımda değişiklikler olabilir. Bu değişikliklerin en önemlisi damar yatağındaki direnç üzerinde ortaya çıkar (6). Artan keton cisimciklerinin ve tiroid hormonlarının, anlatılan mekanizmalar dahilinde plasental yetmezliğe sebep olup olmadığı ve bu durumun kötü perinatal sonuçlara yol açıp açmayacağını anlamak için gebeliğin ilk trimesterinde uterin arter Doppler ultrasonografi incelemesi yapılır (7, 8).

Bu çalışmada, hiperemezis gravidarum hastaları tiroid fonksiyon testlerine göre iki gruba ayrılmış ve uterus perfüzyonu bakımından farklılıkları değerlendirmek amacıyla uterin arter Doppler ultrasonografi incelemesi yapılmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, Nisan 2018 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında, hastanemize başvuran, gestasyonel yaşı 15 haftadan küçük olan ve hiperemezis gravidarum tanısı konulan 100 hasta değerlendirmeye alındı. Hiperemezis gravidarum tanısı konulurken hastaların oral alımları, dehidratasyon bulguları ve idrar tetkikinde

+3 ve üzeri düzeyde keton cisimciklerinin bulunması dikkate alındı. Bulantı-kusmaya sebep olabilecek ek hastalığı olanlar ile çoğul gebeliği olanlar çalışma dışı tutuldu.

Hiperemezis gravidarum hastaları, hastanemizin biyokimya laboratuvarı tarafından belirlenen eşik değerlere göre tiroid fonksiyon testleri normal sınırdaki olanlar ve olmayanlar olmak üzere 50'şer kişiden oluşan iki gruba ayrıldı. Hastanemizde TSH için normal değer aralığı 0.3-4.0 mg/dl, T4 için 4-11.5 mcg/dl ve T3 için 0.8-2.0 ng/ml'dir. Hastaların yaş, gravida, parite, düşük, kürtaj, alerji, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili verileri kaydedildi.

Hastaların Doppler ultrasonografi incelemeleri, insonasyon açısı 30 dereceden küçük tutularak ve 60 saniyeden kısa sürecek şekilde gerçekleştirildi. Buna göre; pulsatilite indeksi (PI), rezistif indeksi (RI) ve sistol/diyastol (S/D) değerleri ölçüldü ve uterin arterde çentik (notch) varlığı kaydedildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standart (aralık: minimum-maksimum) veya sayı-yüzde olarak ifade edildi. Değişkenler arası karşılaştırmalar Mann Whitney U ve Pearson Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu çalışmayı onayladı. Ayrıca, katılımcılardan yazılı olarak "Bilgilendirilmiş Olur" alındı.

BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır (**Tablo 1**). Tiroid fonksiyon testleri normal olan ve olmayan hiperemezis gravidarum hastaları arasında yaş, gravida, parite, düşük ve kürtaj sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (hepsi için $p > 0.05$). Benzer biçimde, tiroid fonksiyon testleri normal olan ve olmayan hastalar; ek hastalık, alerji öyküsü, sigara ve alkol kullanımı bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (hepsi için $p > 0.05$).

Tablo 1: Olguların demografik ve laboratuvar verileri

	Toplam (n=100)		TFN (n=50)		TFND (n=50)		P Değeri
yaş	28,3 ±	4,04	28,06 ±	4,41	28,72 ±	3,64	0,370
gravida	1,74 ±	0,76	1,80 ±	0,78	1,68 ±	0,74	0,451
parite	0,56 ±	0,57	0,62 ±	0,53	0,50 ±	0,61	0,195
sigara / %	"var" n 15 /	15%	9 /	18%	6 /	12%	0,288
ek hastalık "var" n / %	8 /	8%	3 /	6%	5 /	10%	0,357
alkol / %	"var" n 1 /	1%	1 /	0,50%	0 /	0,50%	-
alerji öyküsü "var" n / %	0 /	0%	0 /	0,00%	0 /	0,00%	-
düşük öyküsü "1 adet" n / %	10 /	10%	5 /	10%	5 /	10%	-
kürtaj öyküsü "1 adet" n / %	8 /	8%	4 /	8%	4 /	8%	-
Notch n / %	"var" 53 /	53%	26 /	52%	27 /	54%	0,500

TFN: Tiroid Fonksiyonu Normal Olan Hastalar
TFND: Tiroid Fonksiyonu Normal Olmayan Hastalar

Katılımcıların Doppler ultrasonografi verileri özetlenmiştir (**Tablo 2**).

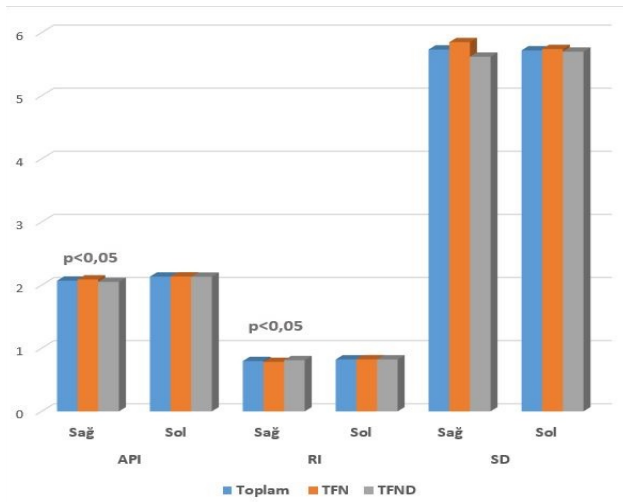
Tablo 2: Olguların sonografik doppler verileri

	Toplam (n=100)		TFN (n=50)		TFND (n=50)		P Değeri
Sağ PI	2,07 ±	0,11	2,09 ±	0,12	2,05 ±	0,11	0,009
Sağ RI	0,80 ±	0,02	0,78 ±	0,02	0,81 ±	0,02	0,001
Sağ S/D	5,73 ±	0,69	5,85 ±	0,77	5,62 ±	0,58	0,583
Sol PI	2,13 ±	0,13	2,14 ±	0,16	2,13 ±	0,10	0,273
Sol RI	0,82 ±	0,04	0,82 ±	0,04	0,82 ±	0,03	0,861
Sol S/D	5,72 ±	0,28	5,74 ±	0,31	5,70 ±	0,25	0,673

TFN: Tiroid Fonksiyonu Normal Olan Hastalar
TFND: Tiroid Fonksiyonu Normal Olmayan Hastalar
PI: Pulsatilité İndex
RI: Rezistif İndex
SD:Sistol /Diyastol

Tiroid fonksiyon testleri normal olan hiperemesis gravidarum hastalarında, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hiperemesis gravidarum hastalarına göre ortalama sağ PI değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (2.09 ± 0.12 vs 2.05 ± 0.11 ; $p<0.05$). Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olmayan hastalara göre ortalama sağ RI değeri ise anlamlı olarak düşük bulundu (0.78 ± 0.02 vs 0.81 ± 0.02 ; $p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı fark görülen olgular ve Doppler ultrasonografi verileri sunulmuştur (**Grafik 1**).

Tiroid fonksiyon testleri normal olan ve olmayan hiperemesis gravidarum hastalar arasında sol PI, sol RI, sağ S/D ve sol S/D skorları ile diastolik çentik varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (hepsi için $p>0.05$).

**Grafik 1:** Olguların sonografik verileri

TARTIŞMA

Hiperemesis gravidarum hastalarında artan keton cisimcikleri ve tiroid hormonlarına bağlı olarak solunum sayısı artmakta ve bu durum solunumsal alkaloz, solunumsal alkaloz ise uterin arterde konstriksiyona neden olmaktadır. Uterin arterde meydana gelebilecek vazospazm, utero-plasental akımda değişikliklere neden olur ve bunun sonucunda plasental perfüzyon değişiklikleri gelişebilir. Nihayetinde bu durum ise uterin arter direncini artırıp gebeliği komplike edebilir (9).

Literatüre bakıldığında konu ile ilgili fikir birliği yoktur. Hiperemesis gravidarumun gebeliği komplike edebileceğini öne süren yayınlarda en sıklıkla belirtilen komplikasyonlar, SGA (small gestational age) bebekler ve erken eylem tehlikesidir (10,11). Bir çalışmada, hiperemesis gravidarum hastalarında bozulan uteroplasental perfüzyona bağlı olarak erken dönemde preeklampsii gelişebileceği ve SGA bebek doğurma olasılığının yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca, erken dönem preeklampsii riskinin artmasından dolayı hiperemesis gravidarumlu hastalarda ilk trimesterde uterin arter Doppler ultrasonografi incelemesi önerilmiştir (12).

Benzer fikirleri ortaya koyan diğer çalışmalarda da, hiperemesis gravidarumlu gebelerde erken doğum yapma olasılığının yüksek olduğu, erken doğan bu bebeklerin genelde SGA olduğu, bu bebeklerin birinci dakika Apgar skorlarının daha düşük olduğu fakat beşinci dakika Apgar

skorları arasında anlamlı farklılık olmadığı ifade edilmiştir (13, 14).

Klinik pratikte Doppler ultrasonografi parametrelerine bakılmasının esas amacı, utero-plasental perfüzyon durumunu saptamak ve intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının öngörülmesini sağlamaktır. Plasental perfüzyon açısından Doppler ultrasonografi parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda uterin arter PI değerinin daha kıymetli olduğu sonucuna varılmıştır (15). Papageorghiou ve ark., ilk trimester uterin arter PI değerinin preeklampsi ve SGA bebek ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur (16). Aynı şekilde, Melchiorre ve ark., ilk trimester uterin arter PI yüksekliğinin SGA bebek ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (17). Hiperemesis gravidarum hastalarının tiroid fonksiyonları ve bu fonksiyonların gebeliği nasıl etkilediği üzerine yapılmış çalışmalar nadirdir. Bu çalışmalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olanlar ve olmayanlar arasında ilk trimester uterin arter Doppler ultrasonografi parametreleri açısından fark bulunmamıştır. Söz konusu çalışmalarda başka bir biyokimyasal belirteç üzerinde durulmuştur. Bu belirteç, gebelik ile ilgili plazma protein A (PAPP-A) olarak ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda, PAPP-A değerindeki azalmanın SGA bebek doğurma ihtimalini arttırdığı belirtilmiştir (18, 19). Öte yandan, bir başka çalışmada, hiperemesis gravidarum hastalarında PAPP-A değerinin daha yüksek görüldüğü gösterilmiştir (20).

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, hiperemesis gravidarum hastalarında, tiroid fonksiyon testlerine göre uterin arter Doppler ultrasonografi parametrelerinin nasıl değiştiğini araştırmış olan ilk çalışmadır. Annede tiroid hormonları azaldığında kalp debisi ve nabız basıncı düşer. Nabız basıncındaki düşüş ise uteroplasental perfüzyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu çalışmada, tiroid fonksiyonları bozuk hiperemesis gravidarum hastalarında ortalama sağ uterin arter PI değerinin anlamlı olarak azaldığı ve ortalama sağ RI değerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu değişiklikler, gebelik komplikasyonlarını öngörmek açısından anlamlı olabilir. Öte yandan, uterin arterdeki S/D oranı ve diastolik çentik varlığı bakımından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bu durum, olgu sa-

yısının nispeten az olmasıyla açıklanabilir. Bu çalışmada; serum PAPP-A değerlerine bakılmamış olması ve uzun dönem gebelik sonuçlarıyla ilgili verilerin elde olmaması, çalışmanın gücünü kısıtlamaktadır. Bu nedenle, tiroid fonksiyon testlerindeki bozulmanın uterus perfüzyonunu nasıl etkilediğini ve gebelik komplikasyonlarıyla olası ilişkisini aydınlatmak amacıyla geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

SONUÇ

Hiperemesis gravidarum hastalarında tiroid fonksiyon testleri normal olanlarda, normal olmayanlara göre uterin arter doppler incelemesinde sağ uterin arter pulsatilite indeksi anlamlı olacak şekilde daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Yine çalışmamızda Hiperemesis gravidarum hastalarında tiroid fonksiyon testi normal olanlarda tiroid fonksiyon testi normal olmayanlara göre uterin arter doppler parametreleri açısından sağ rezistif indeks anlamlı olacak şekilde daha düşük görülmüştür. Gebelik komplikasyonlarını öngörme açısından sağ uterin arter PI değeri daha kıymetli olabilir. Bu açıdan bizim görüşümüzü destekleyecek çok sayıda perinatal sonuçları bilinen çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 204-9.
2. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Prevalence of nausea and vomiting of pregnancy in the USA: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:163-70.
3. Glinioer D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. *Thyroid* 2004;14(3):234-45.
4. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292(6):691-5.
5. Pop VJ, E deVries AL, van Baar JJ, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy A marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol* 1995;80(12):3561-6.
6. Bıyık İ, Ocakoğlu G, Üstünyurt E, Yılmaz F, Keskin F. Hiperemesis gravidarumlu olguların ilk trimester doppler parametrelerinin normal gebelerle karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2016;24(2): 66-71.

- 7.** Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285–92.
- 8.** Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:775–82.
- 9.** Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF (Edited by). *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 491–5.
- 10.** Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193: 811–4.
- 11.** Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, RoseboomTJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:1302–13.
- 12.** Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:541–7.
- 13.** RoseboomTJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:56–9.
- 14.** Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort – a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13: 169.
- 15.** Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49: 161–8.
- 16.** Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:383–96.
- 17.** Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:524–9.
- 18.** Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147–52.
- 19.** Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15–9.
- 20.** Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn* 2011;31:450–3.