

## تغییرات هورمون‌های تیروئیدی در پراکلامپسی

دکتر فهیمه رضائی تهرانی\* دکتر حمیده پاک نیت\*\* دکتر ابوالقاسم ناجی\*\*\* دکتر سعید آصف زاده\*\*\*\*

### Thyroid hormone variations in pre-eclampsia

F.Ramezani Tehrani

H. Pakniyat

A. Naji

S. Asefzadeh

#### Abstract

**Background :** Pregnancy is associated with substantial but reversible variations in thyroid function and some studies reveal the appearance of hypothyroidism in pre- eclamptic patients.

**Objective :** To survey the relation between thyroid hormones & TSH and the process of pre-eclampsia.

**Methods :** In this case- control study 40 proteinuric, 40 pre-eclamptic patients and 40 normotensive ones were studied. The samples were matched based on age & gestational age and none of them had previous history of hypertensive or thyroid disorders or took medication that might affect thyroid function. Their venous blood samples were collected using RIA method and thyroid hormones and TSH were measured.

**Findings:** Pre-eclamptic patients had significant lower T4 and higher TSH concentrations compared with normotensive ones (T4:  $7.8 \pm 1.7 \text{ mIU/ml}$ ,  $10.2 \pm 1.4 \text{ mIU/ml}$ ), (TSH:  $5.3 \pm 1.5 \text{ mIU/ml}$ ,  $3.6 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$ ) ( $P < 0.05$ ). T3 concentration correlated with severity of pre-eclampsia. Severe pre-eclamptic patients had lower T3 than the mild pre- eclamptic ones ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion :** The results suggest that mild biochemical hypothyroidism is found in proteinuric pre-eclampsia and the concentrations of T3 seem to reflect the severity of pre-eclampsia.

**Keywords:** Pre-Eclampsia, Thyroid Hormones, Hypothyroidism

#### چکیده

**زمینه :** حاملگی با تغییرات مشخص و قابل برگشت عملکرد غده تیروئید همراه است و برخی از مطالعات بیانگر بروز هیپوتیروئیدی در بیماران مبتلا به پراکلامپسی است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین ارتباط سطح هورمون‌های تیروئید و TSH با ابتلا به بیماری پراکلامپسی و شدت آن در مبتلایان انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد- شاهدی ۴۰ زن حامله مبتلا به پراکلامپسی و پروتئینوری و ۴۰ زن حامله طبیعی مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران بر اساس سن، تعداد حاملگی‌ها و سن حاملگی یکسان سازی شدند. هیچ یک از افراد سابقه ابتلا به بیماری فشار خون، اختلال‌های تیروئیدی یا سابقه مصرف داروهای مؤثر بر عملکرد تیروئید نداشتند. نمونه خون وریدی آنها گرفته شد و ارزیابی آزمون تیروئیدی با روش رادیوایمونواسی انجام شد.

**یافته‌ها:** سطح سرمی T4 در افراد مبتلا به پراکلامپسی  $7/8 \pm 1/7$  و در گروه شاهد  $10/2 \pm 1/4$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0/05$ ). میانگین TSH در افراد مبتلا به پراکلامپسی  $5/3 \pm 1/5$  و در گروه شاهد  $3/6 \pm 0/4$  میلی‌واحد بر میلی‌لیتر و این اختلاف نیز معنی دار بود. بین شدت ابتلا به پراکلامپسی با سطح سرمی T3 رابطه معنی دار وجود داشت و T3 بیماران مبتلا به درجات شدید پراکلامپسی پایین‌تر از T3 بیماران مبتلا به پراکلامپسی خفیف بود ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** هیپوتیروئیدی خفیف بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به پراکلامپسی توأم با پروتئینوری مشاهده می‌گردد و سطح سرمی T3 می‌تواند بیانگر شدت پراکلامپسی باشد.

**کلید واژه‌ها:** پراکلامپسی، هورمون‌های تیروئیدی، هیپوتیروئیدی

\* دانشیار زنان و زایمان واحد ملی تحقیقات بهداشت باروری

\*\* متخصص زنان و زایمان

\*\*\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\*\*\* دانشیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

### □ مقدمه:

حاملگی با تغییرهای مشخص و قابل برگشت عملکرد غده تیروئید همراه است. (۳) اگرچه تغییرهای فیزیولوژیک تیروئید در حاملگی به خوبی شناخته شده است، اما در مورد تغییرهای این غده در حاملگی‌های توأم با پراکلامپسی گزارش‌های معدودی وجود دارد. (۱) برخی مطالعه‌ها درجاتی از هیپوتیروئیدی خفیف در زنان حامله مبتلا به پراکلامپسی گزارش کرده‌اند. (۱ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶ و ۸) اگرچه بین شدت اختلال‌های تیروئید با شدت پراکلامپسی ارتباط وجود دارد، اما در مورد پاتوفیزیولوژی این تغییرات نظرهای متفاوتی مطرح شده است. (۷ و ۹ و ۱۰) اندوتلیوم عروقی، از طریق تولید مواد منقبض و متسع کننده عروقی، تونسیته عضله‌های صاف را تنظیم می‌کند. در مطالعه‌های حیوانی، نیتریک اکساید که یک متسع کننده عروقی است از اندوتلیوم عروق ترشح می‌شود و از طریق تغییر جریان خون غده تیروئید یا از طریق فعال کردن سلول‌های فولیکولر غده تیروئید بر عملکرد این غده اثر می‌گذارد. (۹) مطالعات نشان داده‌اند که در پراکلامپسی به واسطه آسیب سلول‌های اندوتلیال، اندوتلین که یک منقبض کننده عروقی است آزاد و به تغییر جریان خون غده تیروئید و به دنبال آن اختلال عملکرد این غده منجر می‌شود. (۷) پاره‌ای از مطالعات عامل رشد اندوتلیال را در پیدایش تغییرهای عملکرد غده تیروئید در جریان پراکلامپسی مؤثر می‌دانند. (۱۰) اما عده‌ای نیز تنها بر این باورند که اختلال‌های این غده به واسطه استرس ناشی از بیماری است و در افراد مختلف یکسان مشاهده نمی‌شود. (۱) با توجه به نظرهای متفاوت در مورد بروز اختلال‌های تیروئیدی در بیماران مبتلا به پراکلامپسی،

این مطالعه به منظور مقایسه عملکرد غده تیروئید در زنان حامله مبتلا به پراکلامپسی با زنان حامله طبیعی انجام شد. همچنین ارتباط بین شدت ابتلا به پراکلامپسی با شدت اختلال تیروئید مورد بررسی قرار گرفت.

### □ مواد و روش‌ها:

در این مطالعه مورد - شاهدی که در سال ۱۳۷۹ اجرا شد، ۴۰ زن حامله مبتلا به پراکلامپسی با سن حاملگی بالاتر از ۳۲ هفته که جهت ختم حاملگی در بیمارستان کوثر قزوین بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۴۰ زن حامله طبیعی با سن حاملگی تقریباً مشابه که جهت زایمان بستری شده بودند به عنوان گروه شاهد استفاده شدند. شرط ورود به مطالعه عبارت بود از: عدم سابقه زایمان قبلی؛ حاملگی تک قلوئی؛ عدم سابقه ابتلا قبلی به دیابت، بیماری تیروئید و صرع و عدم مصرف داروهای مؤثر بر عملکرد تیروئید.

تمام نمونه‌ها پس از بستری، معاینه دقیق بالینی شدند و شرح حال آنها در پرسش‌نامه مربوطه درج گردید. نیم ساعت پس از بستری فشارخون آنها اندازه‌گیری و نمونه خون و ادرار آنها تهیه و به آزمایشگاه مرجع ارسال شد. آزمایش بررسی عملکرد کلیه، کبد و تیروئید برای تمام بیماران در نظر گرفته شد. روش زایمان، وضعیت نوزاد و همچنین فشارخون سیستمولیک و دیاستولیک دو ساعت پس از زایمان اندازه‌گیری و درج شد. چنانچه بیماری فشارخون کمتر از ۱۱۰/۱۶۰ میلی‌متر جیوه و یا پروتئینوری کمتر از ۲+ داشت و هیچ یک از علائم شدت بیماری (سردرد،

معنی‌دار نداشت. ۱۰ نفر از زنان گروه شاهد قبل یا بعد از زایمان دچار اکلامپسی شدند که ۸ نفر از آنها طبق تعریف مبتلا به پراکلامپسی شدید بودند و بقیه درجات خفیف تا متوسط پراکلامپسی را نشان دادند.

میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک زنان مبتلا به پراکلامپسی به ترتیب  $148 \pm 16$  و  $92 \pm 11$  میلی‌متر جیوه بود. ۷۷/۵ درصد نمونه‌ها ادم و پروتئینوری مساوی یا بیشتر از ۲+ داشتند. ۱۲ نفر (۳۰ درصد) از زنان مبتلا به پراکلامپسی، یک یا چند علامت همراه از قبیل سردرد، تاری دید، درد اپیگاستر و هماچوری را نشان دادند، اما اولیگوری، اختلال آزمون کبیدی یا کلیوی در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. بین میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و همچنین پروتئینوری در بیماران مبتلا به پراکلامپسی و اکلامپسی اختلاف آماری معنی‌دار مشاهده نشد. اما بین وجود و یا عدم وجود ادم و همچنین شدت آن در این دو گروه اختلاف آماری معنی‌دار مشاهده شد ( $P=0/05$ ) (جدول شماره ۱).

میانگین مدت زمان تشخیص پراکلامپسی تا ختم حاملگی در گروه مبتلا به پراکلامپسی  $7/0 \pm 6/2$  ساعت (حداقل ۰/۵ و حداکثر ۲۴ ساعت) بود. ۲۲ نفر (۵۶/۴ درصد) از زنان مبتلا به پراکلامپسی به روش

تاری دید، درد اپیگاستر و اولیگوری) را گزارش نمی‌نمود، به عنوان بیمار مبتلا به پراکلامپسی خفیف و در صورت وجود هر یک از علائم فوق، افزایش فشارخون یا پروتئینوری بیش از مقدار ذکر شده، به عنوان پراکلامپسی شدید در نظر گرفته می‌شد. روش زایمان و مراقبت‌های مربوطه بر اساس دستورالعمل‌های مندرج در ویلیامز انجام شد. چنانچه فردی قبل، حین یا بعد از زایمان دچار تشنج می‌شد، به عنوان اکلامپسی در نظر گرفته می‌شد. برای انجام آزمون تیروئید از روش رادیوایمونواسی استفاده شد. پس از استخراج نتایج آزمایش، به منظور مقایسه سطح هورمون‌های تیروئید دو گروه از آزمون  $t$  و برای مقایسه صفات کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. پس از تعیین شدت پراکلامپسی، به منظور مقایسه زیر گروه‌های مربوطه، از آزمون کروسکال والیس و من‌ویتنی استفاده شد.  $P$  کمتر از ۵ درصد معیار معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها:

میانگین سن زنان مبتلا به پراکلامپسی در این مطالعه  $22/3 \pm 4/6$  سال بود که در مقایسه با سن زنان گروه شاهد (سال  $21/1 \pm 3/9$ ) اختلاف آماری

#### جدول ۱:

فراوانی و مقایسه میانگین فشارخون و علائم همراه در بیماران مبتلا به اکلامپسی و پراکلامپسی

علائم شدت بیماری	فشارخون سیستولیک میلی‌متر جیوه	فشارخون دیاستولیک میلی‌متر جیوه	پروتئینوری بالاتر از ۲+	ادم ادم شدید	سردرد	هماچوری
اکلامپسی	$151 \pm 17$	$96 \pm 13$	۶۰٪	۵۰٪	۴۰٪	۲ نفر
پراکلامپسی	$148 \pm 16$	$92 \pm 11$	۴۳/۳٪	۸۳/۳٪	۶۷/۴٪	۳ نفر
سطح معنی‌داری	$n$	$n$	$n$	۰/۰۵	۰/۰۵	$n$

$n$  = معنی‌دار نیست.

گروه شاهد  $1/0 \pm 39/5$  هفته بود که اختلاف این دو میانگین با استفاده از آزمون  $t$  معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ). به علاوه اختلاف بین وزن نوزادان مادران مبتلا به پراکلامپسی با نوزادان مادران سالم پس از در نظر گرفتن سن حاملگی با استفاده از آنالیز کوواریانس، همچنان معنی‌دار بود. سطح هورمون‌های  $T3RIA$ ,  $FTI$ ,  $T4 RIA$  در بیماران پراکلامپسی به طور معنی‌داری کمتر از زنان سالم بود ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۲).

به منظور مقایسه سطح هورمون‌های تیروئیدی در زنان مبتلا به پراکلامپسی شدید یا اکلامپسی با زنان مبتلا به پراکلامپسی خفیف تا متوسط از آزمون آماری من‌ویتنی استفاده شد که تنها در مورد  $T3RIA$  این اختلاف معنی‌دار بود (جدول شماره ۳).

واژینال و ۱۷ نفر ( $43/6$  درصد) به روش سزارین زایمان کردند که این ارقام در گروه شاهد به ترتیب ۷۰ درصد و ۳۰ درصد بود. جنسیت نوزادان در دو گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی‌دار نشان نداد، اما نسبت پسرزایی در بیماران مبتلا به اکلامپسی به طور معنی‌داری بیش‌تر از زنان مبتلا به پراکلامپسی بود ( $80$  درصد در مقابل  $55/5$  درصد). دو نوزاد در زنان مبتلا به پراکلامپسی مرده به دنیا آمدند. حداقل آپگار دقیقه اول نوزادان مادران پراکلامپسی ۵ و مادران اکلامپسی ۸ بود. اما در کلیه موارد آپگار دقیقه پنجم هر دو گروه بین ۸ تا ۱۰ بود. میانگین وزن نوزادان مادران پراکلامپسی  $2746 \pm 540$  گرم بود و این رقم در گروه شاهد  $3318 \pm 386$  گرم برآورد گردید. میانگین سن حاملگی در زنان مبتلا به پراکلامپسی  $37/6 \pm 2/4$  هفته و در

## جدول ۲:

میانگین سطح سرمی آزمون تیروئید در گروه مورد و شاهد

گروه	آزمون تیروئیدی	$T4RIA$ (میکروگرم بر میلی لیتر)	$RT3U$ (درصد)	$FTI$	$T3RIA$ (نانوگرم بر دسی لیتر)	$TSH$ (میلی واحد بر میلی لیتر)
پراکلامپسی	$7/8 \pm 1/7$	$27/4 \pm 3/2$	$2/1 \pm 0/75$	$1/3 \pm 0/36$	$5/3 \pm 1/5$	
سالم	$10/2 \pm 1/4$	$25/3 \pm 4/2$	$2/9 \pm 0/84$	$1/2 \pm 0/54$	$3/6 \pm 0/4$	
سطح معنی داری	$< 0/0001$	$0/01$	$0/001$	$n$	$n$	

## جدول ۳:

مقایسه سطح سرمی آزمون تیروئیدی در زنان مبتلا به پراکلامپسی شدید یا اکلامپسی با زنان

مبتلا به پراکلامپسی خفیف

گروه	آزمون تیروئیدی	$T4RIA$ (میکروگرم بر میلی لیتر)	$RT3U$ (درصد)	$FTI$	$T3RIA$ (نانوگرم بر دسی لیتر)	$TSH$ (میلی واحد بر میلی لیتر)
پراکلامپسی شدید یا اکلامپسی	$7/3 \pm 2/1$	$26/6 \pm 3/4$	$1/8 \pm 0/76$	$1/2 \pm 0/34$	$6 \pm 2/4$	
پراکلامپسی خفیف	$8/3 \pm 1/3$	$28 \pm 2/9$	$2/3 \pm 0/69$	$1/4 \pm 0/35$	$4/8 \pm 1/6$	
سطح معنی داری	$n$	$n$	$0/06$	$0/04$	$n$	

### بحث و نتیجه‌گیری :

این مطالعه وجود هیپوتیروئیدی بیوشیمیایی خفیف را در زنان مبتلا به پراکلامپسی نشان داد که مطالعه‌های مصطفی و همکاران و خلیک نیز آن را گزارش کرده بودند. (۶۱)

در این مطالعه به جز *T3RIA*، سایر هورمون‌های تیروئیدی با شدت بیماری پراکلامپسی ارتباط نداشتند. لانو و همکاران همچنین کایا و همکاران به وجود ارتباط بین سطح سرمی *TT4*، *TT3*، *FT3* و *TSH* با شدت بیماری پراکلامپسی معتقد بودند. به گفته این محققین در بیماران مبتلا به پراکلامپسی شدید یا اکلامپسی و همچنین بیماران با سیر پیشرونده پراکلامپسی (سندرم *Help*)، غده تیروئید اختلال بیشتری را از خود نشان می‌دهد و هیپوتیروئیدی شدیدتر است. (۸۵) شاید عدم مشاهده این موضوع در نتایج مطالعه حاضر به واسطه حجم نمونه پایین در زیرگروه‌های مربوطه باشد و بتوان با افزایش حجم نمونه در مطالعه‌های بعدی به اثبات این موضوع پرداخت.

در این مطالعه نیز مشابه سایر مطالعه‌ها، ابتلا به ادم با پیش‌آگهی بیماری ارتباط معکوس داشت و بیمارانی که ادم شدیدتری داشتند سیر پیشرفت کندتری نشان دادند. (۶۵) همچنین در مطالعه حاضر وزن نوزادان مادران پراکلامپسی پس از در نظر گرفتن سن حاملگی نسبت به مادران طبیعی کمتر بود. البته به دلیل محدود بودن حجم نمونه امکان مقایسه سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی در مادران مبتلا به پراکلامپسی دارای نوزادان با وزن کمتر از حد معمول (*SGA*) با مادران مبتلا به پراکلامپسی دارای نوزاد با وزن طبیعی، وجود نداشت. مصطفی و وجودیک معتقدند که در

مادران گروه اول، سطح سرمی هورمون‌های تیروئید کمتر از مادران مبتلا به پراکلامپسی دارای نوزاد با وزن طبیعی است. (۱۱)

به نظر می‌رسد تغییرهای خفیف در عملکرد غده تیروئید در زنان مبتلا به پراکلامپسی یا اکلامپسی بیانگر اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید در جریان این عارضه باشد. البته باید اذعان داشت که این هیپوتیروئیدی، خفیف و گذراست و مدت کوتاهی پس از زایمان برگشت می‌نماید.

### مراجع :

1. Basbu M, Ayen E. Correlation between maternal thyroid function test and endothelin in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1999 Oct; 94(4): 551-5
2. Cunningham F. *William's Obstetrics*. 21th ed, USA, Appleton slange, 2001, 700-9, 1223-4
3. Fetter W, waals-van W. Thyroid hormone concentrations in preterm infants born to pre-eclamptic women with placental insufficiency. *Acta Paediatr* 1998 Feb; 87(2): 186-90
4. Furuhashi N, kimura H. Maternal plasma endothelin levels and fetal status in normal and preeclamptic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 88-92
5. Kaya E, Sahin Y. Relation between birth weight and thyroid function in preeclampsia-

- eclampsia. Gynecol Obstet Invest 1994; 37(1): 30-3*
6. Khaliq F, Singhal V. *Thyroid functions in pre-eclampsia and its correlation with maternal age, parity, severity of blood pressure and serum albumin. Indian J Physiol Pharmacol 1999 Apr; 43(2): 193-8*
7. Kraayenbrink A, Dekker G. *Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 160-5*
8. Lao T, chin R. *Maternal thyroid hormon and outcome of pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1990 Jan; 97(1): 71-4*
9. Syed M, leong S. *Localization of NADPH diaphorase reactivity in the chick and mouse thyroid gland. Thyroid 1994; 4: 475-8*
10. Viglietto G, Maglione D. *Up regulation of placental growth factor associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines. Oncogene 1995; 11: 1569-79*
11. Vojvodic L, sulvic. *The effect of pre-eclampsia on thyroid gland function. Srp Arh celok lek 1993 Jan; 121(1): 4-7*