



**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MOL HİDATİFORMLU HASTALARDA HİPERTİROİDİNİN
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. MEHMET EMİN KÜÇÜKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. AHMET CUMHUR DÜLGER

VAN- 2012



**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MOL HİDATİFORMLU HASTALARDA HİPERTİROİDİNİN
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. MEHMET EMİN KÜÇÜKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. AHMET CUMHUR DÜLGER

VAN- 2012

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MOL HİDATİFORMLU HASTALARDA HİPERTİROİDİNİN KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. MEHMET EMİN KÜÇÜKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../.....

I. ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim sırasında kendilerinden her konuda istifade ettiğim ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Ahmet Cumhur DÜLGER'e, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım Prof.Dr.İmdat DİLEK, Prof.Dr.Reha ERKOÇ, Prof.Dr.Mehmet Kürşat TÜRKDOĞAN, Doç.Dr.Mustafa ÖZTÜRK, Doç.Dr.Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER, Yrd.Doç.Dr.Yasemin USUL SOYORAL, Yrd.Doç.Dr.Cengiz DEMİR, Yrd.Doç.Dr.Ramazan ESEN, Yrd.Doç.Dr.Mehmet ASLAN, Yrd.Doç.Dr.Hüseyin BEĞENİK, Yrd.Doç.Dr.Habib EMRE'ye

Asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen aileme, eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personelimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet Emin KÜÇÜKOĞLU

2012

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi

2.2. Portal Perfüzyon ve Kan Basıncı

2.3. Konjesyona Bağlı, İskemik ve Toksik Hepatitte Karaciğer Histopatolojisi

2.3.1. Dolaşım yetmezliğine bağlı hepatit

2.3.2. Konjesyona bağlı hepatit

2.3.3. İskemik Hepatit

2.3.4. İlaçlara bağlı karaciğer hastalıkları

2.4. Hipertiroidizm

2.4.1. Hipertiroidizmde klinik belirti ve bulgular

2.4.2. Hipertiroidizmin tanısı

2.4.3. Hipertiroidizmin tedavisi

2.5. Hipertiroidizme Bağlı Karaciğer Fonksiyon Test Bozukluğu

2.6. Hipertiroidizimli Hastalarda PTU Tedavisi Sırasında Oluşan Hepatik Hasar

2.7. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

2.7.1. Mol hidatiform

2.7.1.1. Tam Mol Hidatiform

2.7.1.2. Kısmi Mol Hidatiform

2.7.2. Mol hidatiform kliniği

2.7.2. Mol hidatiform tanısı

2.8. Gebelikte Tiroid Hormon Değişiklikleri

2.9. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Tiroid

2.9.1. Klinik özellikler

2.9.2. Tanı

2.9.3. Tedavi

3. MATERYAL ve METOD

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

7. ÖZET

8. SUMMARY

9. KAYNAKLAR

10. ÖZGEÇMİŞ

III. TABLOLAR

Tablo 1. Karaciğer toksisitesinin başlıca mekanizmaları

Tablo 2. Hasta verilerinin genel durumu

Tablo 3. Tiroid hormon durumu ile patoloji tanılarının karşılaştırılması

Tablo 4. Ötiroid ve Hipertiroid hasta gruplarının tüm özellikler açısından karşılaştırılması

Tablo 5. İnkomplet ve komplet mol hidatiform grubundaki hastaların tüm parametreler açısından karşılaştırılması

Tablo 6. Ötiroid grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

Tablo 7. Hipertiroid grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

Tablo 8. İnkomplet mol hidatiform grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

Tablo 9. Komplet mol hidatiform grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

IV. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin amino transferaz
AST	:	Aspartat amino transferaz
FSH	:	Folikül stimulan hormon
GTH	:	Gestasyonel trofoblastik hastalık
HBSAG	:	Hepatit-B yüzey antijeni
HCG	:	İnsan Koryonik Gonadotropin
ICDH	:	İzositrat Dehidrogenaz
LH	:	Lüteinleştirici Hormon
ng/ml	:	Nanogram/mililitre
pg/ml	:	Pikogram/mililitre
PTU	:	Propiltiourasil
RAIU	:	Radyoaktif iyot uptake
RAİ	:	Radyoaktif iyot
ST3	:	Serbest 3,5,3'-triyodotironin
ST4	:	Serbest tetraiyodotironin
T3	:	3,5,3'-triyodotironin liotironin
T4	:	Tetraiyodotironin levotiroksin
TMNG	:	Toksik multinodüler guatr
TR	:	Tiroid hormon reseptör
TRH	:	Tirotropin salıverici hormon
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon,tirotropin
TT3	:	Total 3,5,3'-triyodotironin
TT4	:	Total tetraiyodotironin
U/L	:	Ünite/Litre
Anti-HCV	:	Hepatit-C Antikoru

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) geniş yayılım varlığında dahi tedavi edilebilen nadir insan tümörlerindedir (1, 2). Bu klasifikasyon birbirleriyle ilgili tümörler spektrumunu içerir, bunlara lokal invazyon ve metastaz için değişen eğilimleri olan komplet ve inkomplet hidatiform mol, plasental yerleşimli trofoblastik tümör ve koriokarsinoma dahildir (3).

GTH insidansı ile ilgili tahminler dünyanın değişik bölgelerinde dramatik olarak değişmektedir. Örneğin Japonya'da molar gebelik insidansının (2/1000 gebelik) Avrupa ve Kuzey Amerika'dan yaklaşık (0,6-1/1000 gebelik) 3 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (4).

Tam ve kısmi molar gebeliklerin risk faktörlerini tanımlamak için vaka kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bazı popülasyonlardaki yüksek molar gebelik insidansı diyetsel ve sosyoekonomik değerlere bağlanmıştır. Yüksek molar gebelik insidansı olan bölgelerde vitamin A yetersizlik frekansı yüksektir. Ayrıca 35 yaş üzeri maternal gebeliğin tam mol için değişmez bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5). Kısmi mol ile maternal yaş arasında ilişki yoktur (5). Ayrıca kısmi mol riski ile diyetsel faktörlerin ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (6).

Tümör hücreleri HCG üretmektedir. Oldukça spesifik olan HCG miktarı canlı tümör hücre miktarına bağlıdır. Molar gebelik ya da koryokarsinom kadınlarda patolojik olarak yüksek HCG düzeylerine neden olabilir. Hamileliğin erken dönemlerinde yüksek HCG konsantrasyonları az orandaki kadınlarda normal veya hafif artmış ST4 ve subnormal TSH ile karakterize subklinik hipertiroidiye neden olabilir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar daha şiddetli hipertiroidizm ile ilişkili olabilir. Trofoblastik hastalıklarda tiroid fonksiyon değişikliklerinin spektrumu ST4 ve ST3'te hafif artma ve düşük TSH seviyelerinden tirotoksikoz belirtileri olmadan ST4 ve ST3'ün orta derecede artmasına, klinik tirotoksikoz hatta tiroid fırtınasına sebep olacak kadar çok artmasına kadar değişiklik gösterir (7).

Trofoblastik tirotoksikozlu kadında HCG ile TT4, ST4 ve TT3 korelasyon göstermiştir. HCG'nin tiroid stimulan aktivitesi fare ve insanda gösterilmiştir. Molar gebelik ya da koryokarsinomlu kadınlarda bulunan patolojik olarak yüksek HCG düzeyleri aşikâr hipertiroidizme neden olabilir (8). Ancak trofoblastik hastalıkların tümünde tirotoksikoz görülmez.

Hipertiroidili hastalarda karaciğer lezyonları ve karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler tanımlanmış, genellikle alkalin fosfataz (ALP) düzeyinde yükselmeler bildirilmiştir (9-12). Karaciğer kan akımı portal zondan santral vene doğru olduğu için, santrilobüler zon (zon 3), iskemik hasarlanmaya karşı periportal zona (zon 1) göre daha duyarlıdır. Alkol, asetaminofen, birçok hepatotoksin rutin karaciğer fonksiyon testlerinden karaciğer için en özgülü olan alanin aminotransferaz (ALT), zon 1'de baskın olarak bulunan bir enzimdir ve bu yüzden ALT'nin özellikle zon 3'te nekroz oluşan durumlarda, örneğin hipertiroidide sınırlı bir etkinliğe sahip olduğu öne sürülmüştür (13). Deneysel sıçan modellerinde, isositrat dehidrogenaz (ICDH) enziminin, sentrilobular nekrozda, özellikle yükselen enzim olduğu gösterilmiştir (14).

Çalışmamızın amacı gestasyonel trofoblastik hastalık spektrumu içinde bulunan komplet ve inkomplet mol hidatiform tanılı hastaların tiroid fonksiyon durumlarının rutin karaciğer fonksiyon testleri (ALT-AST) üzerine olan etkisini belirlemek ve karaciğer fonksiyonlarının hastaların yaşı, gebelik sayısı, gebelik haftası, laboratuvar değerleri (betaHCG,TSH, ST4, ST3, TT4, TT3) ile arasındaki ilişkisi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi

Karnın sağ üst kadranında yer alan, göğüs kafesinin alt bölümü tarafından korunan ve en büyük katı organ olan karaciğerin erişkindeki ağırlığı 1200-1600 gr'dır. Başlıca sağ böbrek, kolonun hepatik fleksurası, safra kesesi ve mide ile komşuluğu söz konusudur. Sağ ve sol olmak üzere iki lobtan oluşur. Sağ lob soldan altı kat daha büyüktür (15).

Karaciğer hem arteriyel, hem de ven kanı ile aynı zamanda beslenmesi açısından diğer organlardan ayrılır. Afferent kan akımını portal ven ve hepatik arter sağlar. Hepatik arter çölyak arterin bir kolu olup karaciğere gelen kanın yaklaşık olarak %25'ini temin eder. Portal ven; sindirim kanalı, dalak, pankreas ve safra kesesinden gelen kanı karaciğere ulaştırır ve karaciğere gelen kanın yaklaşık %75'ini sağlar. Karaciğerin efferent kan akımı santral, sublobuler ve hepatik venlerle sağlanır. Sağ, orta ve sol olmak üzere üç hepatik ven vardır. Sıklıkla sol ve orta hepatik ven birlikte inferior kaval vene açılır (15).

Kierman'ın ilk defa gösterdiği altıgen lobul yapısı, fonksiyonel görüş açısından önemini yitirmiştir. Karaciğer yapısı, mikrodolaşım ve fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde, en basit ünitesi karaciğer asinuslarıdır. Bu asinuslar küçük bir karaciğer kütlesi, terminal hepatik arteriol, portal venül, safra duktulu, lenf damarları ve sinirleri içeren üçgen biçimindeki yapılardır. İki veya daha fazla terminal hepatik venüller arasında yer alırlar (15).

Hepatik parankimal zonların farklılaşmasında karaciğer asinusları temeldir. Zon 1; bir safra kanalı, portal venin ilişkili terminal dalları ve hepatik arteri hemen çevreleyen karaciğer doku alanıdır. Zon 3 bu yapılara daha uzak parankimi içerir, komşu asinusun birleştiği santral veni çevreleyen alandır. Zon 2 ise bu iki zon arasında kalan karaciğer dokusudur (16).

Terminal vasküler dallara yakın hepatositler (zon 1), oksijen ve besin maddelerinden zengin bir kanla beslenirler. Çabuk rejenere olurlar ve hücre ölümüne dayanıklıdırlar. Zon 2 ve Zon 3 ise vasküler yapılardan gittikçe uzaklaşırlar, daha az oksijenli bir kanla beslenirler. Zon 3'teki hücreler oksijeni en son alır ve özellikle anoksik karaciğer hasarına yatkındırlar (17).

Asinuslar morfolojik bir heterojenite gösterirler. Metabolik ve enzimatik bir heterojenite de söz konusudur. Sitokrom p450 en yüksek konsantrasyonlarda Zon 3'te bulunur, safra tuzları ise Zon 1'deki hepatositlerle alınır (15). Krebs siklusu enzimleri zon 1'de en yüksek konsantrasyonda bulunur. Glutamin sentetaz ise peri-venöz alanda en yüksek konsantrasyondadır. P450 enzimleriyle metabolize olan ilaçlar, örneğin fenobarbital, özellikle enzim induksiyonundan sonra zon 3'te yoğunlaşırlar. Zon 3'teki hepatositler, ilaç metabolizmasının her tür toksik ürününü yüksek konsantrasyonda alırlar ve aynı zamanda bu hücrelerde glutatyon konsantrasyonu azalmıştır. Bundan dolayı bu bölgenin hepatik ilaç reaksiyonlarına daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (17).

Hepatositler total karaciğer volümünün %80-88'ini oluştururlar. Yaklaşık 30-40 mikron çapındadır. Hepatositin bazolateral veya sinüsoidal yüzeyi Disse'nin perisünizoidal aralığına doğru uzanan mikrovillüsler içeren bir yapıya sahiptir. Burada hücre içermeyen kan ile direkt temas sağlanır. Bu hepatositin oldukça yüksek emilim ve sekresyon aktivitesi için gereklidir. Hepatositin diğer iki yüzeyi ise kanaliküler ve lateral yüzeylerdir (15).

Sinüzoidal hücreler denilince endotel hücreleri, Kupffer hücreleri, perisinüsoidal hücreler ve pit hücreleri (karaciğer ile ilişkili lenfositler) anlaşılır. Perisünizoidal hücreler Disse aralığında, diğerleri sinüzoidlerde yer alırlar. Endotel hücreleri, sinüzoidleri Disse aralığından ayıran ve aralarında geniş porları olan, bazal membran ve interselüler birleşmeler içermeyen hücrelerdir (15).

İto hücreleri Disse aralığında bulunurlar ve yağ içerebilirler. Boş iken yapısal olarak fibroblastlara benzerler; fazla vitamin A ve diğer retinoidlerle, diğer yağda çözünen vitaminleri depolarlar (18). Hepatik hasar oluştuğunda İto hücreleri kollajen I, III, IV ve laminin salgılayan miyofibroblastlara dönüştükleri Zone 3'e giderler. Sinuzoidal kan akımını düzenleyebilirler ve böylece portal hipertansiyona katkıda bulunurlar (19).

En küçük safra sekresyon aygıtı safra kanalikülleridir. Safra kanalikülleri periportal alanlarda bulunan safra duktuluslarına, kolonjiol, Hering kanalı veya terminal duktuluslara açılır. Bunlar portal alanlarda bulunan interlobuler safra kanallarına, interlobuler safra kanalları da septal safra kanallarına açılırlar. Bu dört yapıya intrahepatik safra yolları adı verilir. Bu kanallar da segmanter safra kanallarına açılır. Sağ ve sol hepatik kanallar, ana hepatik kanal ve duktus sistikusla birleştikten sonra da koledok kanalını oluştururlar (15).

2.2. Portal Perfüzyon ve Kan Basıncı

Karaciğer kardiak output'un %20'sini alır. 3/4'ü portal ven, 1/4'ü hepatik arterden gelir. Hepatik arter dinlenme safhasında karaciğerin tükettiği oksijenin yarısını ve artmış metabolik durumda daha fazlasını sağlar. Hepatik arteriyel kan akımının çoğu karaciğerin bağ doku stromasının perfüzyonunu sağlar. Portal venöz kan, karaciğerin boyutunu ve fonksiyonlarının kalitesini etkileyen büyüme faktörlerini ve insülini içerir. Portal kanda bulunan hepatotrop faktörler, hepatofugal portal venöz kan akımının geliştiği portal hipertansiyonlu insanlarda karaciğer atrofisini açıklar (16).

Sistemik dolaşımda olduğu gibi portal kan akımı, hem vasküler rezistansa hem de kan akımına bağlıdır. Splenik venöz outflow splenik arteriyollerin çapına bağlıdır ve bu birçok kompleks lokal ve sistemik faktörden etkilenir, örneğin kardiak fonksiyonlar gibi (16).

2.3. Konjesyona Bağlı, İskemik ve Toksik Hepatitte Karaciğer Histopatolojisi

2.3.1. Dolaşım yetmezliğine bağlı hepatit

Karmaşık damar yapısı ve yüksek metabolizmasının bir sonucu olarak karaciğer her türlü dolaşım bozukluğunda zarar görmeye en açık organların başında gelmektedir. Karaciğerin en küçük fonksiyonel birimi olan asinuslar, hepatosit kümelerinden oluşmakta ve hepatik arteriöl ve portal venüllerin uç dalları etrafına yerleşmektedir. Portal venöl ve hepatik arteriolden gelen kan, portal ve periportal alanlarda asinus içine alınmakta ve hepatik sinuzoidlerin içinden geçerek periferine doğru ilerleyip hepatik venüle drene olmaktadır. Rappaport sınıflamasına göre asinus merkezi zon 1 olarak bilinmekte, gıda ve oksijenden en zengin kanı almaktadır. Asinus periferindeki zon 3'te ise durum bunun tam aksinedir. Dolaşım yetersizliğinde zon 1 hücreleri kompanzasyon amacıyla oksijen alımını artırırken zon 3'teki hipoksi daha belirgin hale gelmektedir. Kısaca dolaşım yetmezliğinde hasara en açık bölge burasıdır (20).

Pasif hepatik konjesyonun karaciğer üzerindeki etkisi üç yolla olmaktadır ve bunlar; (a) azalmış kan akımı, (b) artmış hepatik venöz basınç, (c) azalmış arteriyel oksijen saturasyonudur. Pasif konjesyonun önemli bir sonucu zon 3 hepatositlerinde gelişen atrofidir. Artmış hepatik venöz basınç sonucunda, sinüzoidal konjesyon, sinuzoid fenestralarında genişleme ve Disse aralığında proteinden zengin sıvı sızması gerçekleşmektedir. Presinüzoidal bölgede gerçekleşen ödem sonucunda hepatositlere oksijen diffüzyonu azalmaktadır. Burada kompanzasyon amacı ile lenf drenajı devreye girmekte, ancak bunun da sınırı aşıldığında proteinden zengin sıvı peritoneal kaviteye sızmakta ve asit gelişmektedir. Hepatositlerde uzayan konjesyon sonucu zamanla fibrozis gelişmekte ve bunun sonucunda oksijenlenme daha da bozulmaktadır. Pasif konjesyon, zon 3 hepatositlerde atrofiye neden

olmakla birlikte nekroz gelişiminde tek başına yeterli değildir. Zon 3 nekrozu ön planda sol kalp yetmezliğinde rastlanan bir durumdur (20).

2.3.2. Konjesyona bağlı hepatit

Konjestif hepatopatinin tipik makroskopik görünümü, büyük, konjesyone ve hepatik venleri belirgin karaciğerdir. Mikroskopik incelemede sinuzoidlerde genişleme, zone 3'te hemorajik nekroz, yağlı dejenerasyon ve farklı derecelerde kolestaz görülür. Kronik ve alevlenmeler gösteren konjestif kalp yetmezliğinde zon 3 hepatositlerin yerini zamanla retikülin ve kollojen lifleri almakta ve bu bölgede fibrozis gelişmektedir. Komşu hepatik venüller etrafında belirginleşen fibrosis korunmuş portal alanlar etrafında halkalar oluşturur ve bu durumda karaciğerin ters lobulasyonuna neden olur. Bu görünüm kardiak siroz için tipiktir. Histolojik görünüm bu özellikleri ile portal sirozdan tamamıyla ayrılır (20).

2.3.3. İskemik Hepatit

İskemik hepatit, akut karaciğer hipoperfüzyonuna bağlı olarak gelişen diffüz hasarı tanımlayan bir terimdir. Histolojik olarak en önemli özelliği zon 3 nekrozudur. İskeminin süre ve şiddetine bağlı olarak santral ven etrafındaki dokuda yapısal bozulmalar meydana gelir. Uzun süren iskemi bazen orta zon (zon 2) hepatositlerinde bile zarara neden olur. Pasif konjesyona ait belirteçler de, özellikle kardiyojenik şok da tabloya eklenebilir, fakat en önemlisi inflamatuvar hücrelerin yokluğudur. Lobüllerin retiküler temel yapısı iskemiden etkilenmediği için olayı başlatan etken ortadan kalkarsa, hepatositlerin rejenerasyonu ile birlikte normal karaciğer yapısı yeniden ortaya çıkar (20).

2.3.4. İlaçlara bağlı karaciğer hastalıkları

Bilinen her türlü ilaç karaciğer için toksik olabilir, ilaçlar karaciğer hastalıklarının her türüsünü meydana getirebilirler ve karaciğerde bulunan bütün hücre tiplerinde hasar yapabilirler. Karaciğere doğrudan doğruya toksik olan kimyasal maddeler vardır, ancak çoğunlukla toksik karaciğer hasarı, kimyasal ajanların karaciğerde oluşan metabolitleri tarafından meydana getirilir.

Toksik ajanlar karaciğerdeki farklı hücreleri ve farklı hücrelerdeki farklı mekanizmaları etkileyerek değişik şekillerde karaciğer bozuklukları yapabilmektedir. Karaciğer toksisitesinin başlıca mekanizmaları Tablo 1’de sunulmuştur.

Karaciğer toksisitesini akkiz ve genetik çeşitli faktörler etkileyebilir. Bu faktörlerin nasıl etkili olduğu çoğunlukla bilinmemektedir. Ancak örneğin, açlık ve beslenme yetersizliğinin glutatyon depolarını azaltarak parasetamol toksisitesini artırdığı sanılmaktadır.

Yine kronik alkol kullanımında sitokrom p-450 enzim indüksiyonu bazı ilaçların toksik metabolitlere dönüşümünü hızlandırabilir. Ayrıca glutatyon depolarınının boşalması da toksik etkiyi kolaylaştırmaktadır.

İlaç hepatitlerini tanımak için karaciğer biyopsisi yapılması her zaman şart değildir. Çünkü karaciğer biyopsi bulguları ilaç hepatitleri için her zaman spesifik değildir (21).

Tablo 1. Karaciğer toksisitesinin başlıca mekanizmaları (21)

Karaciğer hasarı	Mekanizması
Akut hepatit	Metabolik aracılıklı toksisite Metabolit aracılıklı immünoallerji
Akut kolestaz	Safra sekresyonunun inhibisyonu
Makroveziküler steatozis	Lipoprotein sekresyonunun azalması
Mikroveziküler steatozis	Mitokondrilerde yağ asidi beta oksidasyonunun bozulması
Fosfolipidozis	Lizozomal fosfolipazların inhibisyonu
Kronik hepatitler	Metabolit aracılıklı immün reaksiyonlar
Sklerozan kolonjit	Arteryel lezyonlar nedeniyle oluşan safra yolları iskemisi
Vena-okluziv hastalık	Metabolit aracılıklı endotelial lezyonlar
Perisinüzoidal fibrozis	İto hücrelerinin aktivasyonu

İlaç hepatotoksitesi, vakaların %90'ında akut hepatit tarzındadır. Biyokimyasal değerlere bakarak akut karaciğer bozuklukları hepatoselüler, kolestatik ve mikst olarak üçe ayrılır.

Akut hepatoselüler hepatitlerde serum ALT düzeyi normalin iki katından fazladır. ALT/ALP oranı 5'in üzerinde bulunur. Akut hepatoselüler hepatitler akut viral hepatitten ayırt edilemez. Bazen asemptomatiktir ve sadece ALT yüksekliği ile kendini gösterebilir. Histopatolojik incelemede karaciğer hücre nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyonlar görülür. İnfiltrat içinde eozinofillerin görülmesi ve inflamasyonun santrilobuler yerleşim göstermesi ilaç hepatiti lehine alınabilecek bulgulardandır.

Çoğunlukla ilaçların kesilmesi, olayın süratle düzelmesi ile sonuçlanır. Nadiren çok sinsi bir seyir göstererek olay kronikleşir, hatta siroza kadar ilerleyebilir (21).

Akut kolestatik hepatitte, serum ALP düzeyinin normalin iki katından daha fazla artması ile karakterizedir. Saf kolestaz şeklinde, karaciğer biyopsisi yapılırsa hepatositlerin içinde bilirubin depolanması ve dilate safra kanaliküllerinde safra pigmenti görülür. Bu değişiklikler santrilobuler bölgelerde daha çok yoğunlaşır.

Mikst tipte ise ALT/ALP oranı 2 ila 5 arasındadır. Klinikopatolojik bulgular hepatoselüler ve kolestatik bozuklukların karışımı şeklindedir (21).

2.4. Hipertiroidizm

Tirotoksikoz, kanda tiroid hormonlarının (T4 ve T3) artması ve periferik dokularda artmış tiroid hormon etkilerinin görülmesi halidir. Tiroid hormon yapımının artışına bağlı olarak ortaya çıkan tirotoksikoza ‘hipertiroidizm’ denir. Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr (TMNG) en sık rastlanan hipertiroidi nedenleridir. Bunlardan başka iyot hipertiroidisi (iyot Basedow), trofoblastik tümörler, tiroid stimulan hormon (TSH) sekresyon artışı da hipertiroidizme neden olur (22).

Hipertiroidizm dışında tirotoksikoz yapan nedenler ise tirotoksikozis faktisiya, subakut tiroidit, geçici tirotoksikozlu kronik tiroiditler (ağrısız, sessiz, postpartum tiroiditler), ektopik tiroid dokusu (struma ovarii, fonksiyon gösteren metastatik tiroid kanseri)’dir (22).

2.4.1. Hipertiroidizmde klinik belirti ve bulgular

Hipertiroidi bulguları kanda tiroid hormonlarının fazla bulunmasına bağlı olarak gelişen durumlardır. Sinirlilik, huzursuzluk, yorgunluk, bitkinlik, çarpıntı, heyecan, nefes darlığı, duygusallık, uykusuzluk, tremor, sık ve yumuşak dışkılama, aşırı terleme ve sıcağa tahammülsüzlük sık rastlanan şikâyetlerdir. İştah artmıştır veya normal olmasına karşılık kilo kaybı sık görülür (22). Kadınlarda menstrüasyon düzensizlikleri görülebilir (23).

Genellikle tirotoksik hastalar sinirli, huzursuz, heyecanlı görünürler, yerlerinde duramazlar. Derileri sıcak nemli kadife yumuşaklığındadır. Saçlarda yumuşama kolay kırılma, dökülme görülebilir. Gözlerde canlı bakış, göz kapaklarının açıklığı gibi bulgular saptanabilir (24).

Kardiak semptomlar olarak en sık taşikardi ve çarpıntıya rastlanır. Aritmiler sporadik prematür atımlardan, atrial fibrilasyona kadar değişebilir (24).

2.4.2. Hipertiroidizmin tanısı

Tüm klinik bulguları gelişmiş olarak başvuran bir hastada serum TSH düşüklüğü, serbest triiyodotironin (ST3) ve serbest tiroksin (ST4) yüksekliği olan hastalarda tanı koymak zor değildir. Hafif tirotoksik bulguları başka hastalıklar ile karışabilir.

Guatr varlığı hipertiroidizmi düşündürebilir. Palpasyonla multinodüler toksik guatr, otonom toksik adenom veya subakut tiroidit gibi diğer tirotoksikoz nedenleri hakkında önemli ipuçları elde etmek mümkündür. Ilımlı hastalığı olanlarda tanının laboratuvar bulguları ile teyidi daha fazla önem taşır. Böyle hastalarda ST3 ve ST4 değerleri normalin üst sınırında veya biraz üstündedir. sTSH veya tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) uyarısına TSH yanıtı, tanıyı kesinleştirmede yardımcı olur (22).

Ayrıca, iyot yetmezliği olan bölgelerde hipertiroidili hastaların önemli bir kısmını oluşturan ve “T3 toksikozu” olarak adlandırılan bir tablo ortaya çıkabilir, burada ST4 düzeyleri normal, ST3 düzeyleri yüksek seyredebilir (25, 26).

2.4.3. Hipertiroidizmin tedavisi

Hipertiroidizmin tedavisinde üç seçenek vardır: Antitiroid ilaçlar, radyoaktif ilaç tedavisi veya cerrahi tedavi. Antitiroid ilaçlar tiyonamid'ler olarak bilinen karbimazol, metimazol ve PTU'dur. Antitiroid ilaçlar etkilerini tiroid hormon sentezini azaltarak gösterirler. Antitiroid ilaçlar başlıca iyodun oksidasyonunu ve organifikasyonunu inhibe eder ve iyodotirozinlerin eşleşmesini (coupling) engelleyerek, T4 ve T3 oluşumunu azaltırlar (27). PTU ilave olarak, periferik dokularda T4-T3 dönüşümünü inhibe edebilir (28).

Antitiroid ilaçlar ile ötiroidizmin gelişme süresi, hastalığın ciddiyeti, tiroid bezinin büyüklüğü, verilen antitiroid dozu ve sıklığı ile ilişkilidir. Hastaların büyük kısmı 6-12 hafta içinde ötiroid olurlar. Özellikle Graves hastalığında, ötiroidizm sağlandıktan sonra dozun azaltılarak hastalığı kontrol etmek için gerekli minimum doza inilmesi ve idame dozda devam edilmesi gerekir. Tedavi süresi genellikle 1-2 yıldır. Bir yıl süre ile biyokimyaal ötiroidizmin devam etmesi remisyon olarak kabul edilir. Tiyonamid ilaçlarla hastaların küçük bir bölümünde yan etkiler meydana gelebilir. Agranülositoz, hastaların %1'inden daha azında ve genellikle tedavinin ilk birkaç haftası ile birkaç ayı içinde gelişir (22).

Graves hastalığında cerrahi tedavide amaç tiroid dokusunun yeterli miktarda çıkarılması ile fazla miktarda tiroid hormon yapımını azaltmak ve tirotoksikozis nüksünü önlemektir (24). Kalıcı hipotiroidi oranı yüksektir. Tedavi endikasyonları arasında antitiroid ilaç tedavisi sonrası nüks, büyük guatr varlığı, ilaç yan etkileri ve ilaca uyumsuzluk sayılabilir. Otuz yaşın

altındaki hastalarda ablatif tedavi olarak genellikle cerrahi tercih edilir (22). Graves hastalığında cerrahi işlem, subtotal tiroidektomidir (24).

Radyoaktif iyod tedavisinin başlıca dezavantajı kalıcı hipotiroidizm olasılığının fazla olmasıdır. Tedavi öncesi 'radyo aktif iyod uptake'(RAIU) testi doz hesaplanması ve düşük radyoiyod uptake gösteren hastaları belirlemek için gereklidir (22).

Toksik multinodüler guatr (TMNG) uzun süreden beri mevcut bulunan nontoksik multinodüler guatrda hipertiroidizmin gelişmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Bazı hastalarda aşırı miktarda iyod alımı otonom odakların tiroid hormon yapımını artırmasına ve hipertiroidi gelişmesine yol açabilir. Radyoiyod sintigrafide bir veya birden fazla nodülde radyoaktif maddenin toplandığı otonom bölgeler, tiroidin geri kalan bölümünde ise supresyon görülür. TMNG'de tiroid hormonlarının artışı ve klinik bulguları Graves hastalığına göre daha hafiftir. Uzun süreli multinodüler guatr zemininde geliştiği için yaşlılarda görülme oranı daha fazladır. TMNG tedavisinde genellikle radyo aktif iyod-131 tercih edilir. Retrosternal guatr ve bası belirtileri olan TMNG'de cerrahi tedavi tercih edilir (22).

Toksik adenom, tiroid içinde bir veya daha fazla sayıda otonom adenomun meydana getirdiği hipertiroidizm durumudur. Gerçek bir foliküler adenomdur. Sintigrafide erken dönemde radyoaktif maddenin bir bölgede daha yoğun toplandığı (sıcak nodül), nodül dışındaki dokunun ise kısmen baskılandığı görülür. TMNG'ye göre daha genç yaşlarda rastlanır. Klinik Graves hastalığına göre daha hafiftir. Kesin tedavisi radyo aktif iyod-131 veya cerrahidir. Bası belirtisi gösteren ve 20 yaş altındaki hastalarda cerrahi tedavi tercih edilir (22).

2.5. Hipertiroidizme Bağlı Karaciğer Fonksiyon Test Bozukluğu

Hipertiroidili hastalarda karaciğer hasarı ve karaciğer test sonuçlarında değişiklikler bildirilmiştir. Hipertiroidizmle ilişkili karaciğer haraplanması, nonspesifik hafif histolojik değişikliklerinin eşlik ettiği ılımlı karaciğer test bozukluğundan, şiddetli santral hepatik iskemiye kadar değişebilir (29).

Ekzoftalmik guatrli hastalarda en sık görülen patoloji bulgusu yağlanma ve değişik şiddetlerde santral nekrozdur (30, 31).

Hipertiroidiye bağlı karaciğer fonksiyon test bozukluklarının bildirilen prevalansı %15 ila %76 arasındadır (32,33). En sıklıkla yükseldiği bildirilen test ALP serum düzeyidir (11, 32, 34, 35). Hipertiroidizmden kaynaklanan artmış osteoblastik aktivitenin, birçok vakada ALP yüksekliğinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (36, 37, 38).

Hipertiroidizmde karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk bu denli sık olmasına karşın, aşikâr klinik hepatit %1'den daha azdır (29).

2.6. Hipertiroidizimli Hastalarda PTU Tedavisi Sırasında Oluşan Hepatik Hasar

PTU bir tiyoüre derivativesidir ve hipertiroidi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın kullanımına rağmen PTU'ya bağlı hepatik hasar literatürde çok az vakada bildirilmiştir (39, 40). Bildirilen hepatik lezyonlar klinikte sarılığın başlaması ile belli olur ve genellikle histolojik olarak ciddidir. Bazen hepatik yetmezlik ve ölümlerle sonuçlanabilir (41, 42, 43, 44).

PTU'ya bağlı hepatotoksisitenin mekanizması tam anlaşılamamakla beraber alerjik bir reaksiyon sonucu olabileceği iddia edilmiştir (45, 41, 46, 47, 48). Diğer taraftan PTU'un aktif metabolitlerinin endoplazmik retikulumun makromolekülleri ile etkileşerek santrilobüler hepatik nekroza yol açabileceği düşünülerek sıçanlarda hepatik sitokrom P-450 düzeylerini azalttığı ve benzamfetamin metabolizmasını inhibe edebileceği gösterilmiştir (49).

Bir çalışmada PTU uygulamasından 2 ay sonra hastaların yaklaşık %30'unda ALT yüksekliğinin olduğu gösterilmiştir (50).

Bu hastalarda ALP yükselmesi de görülmektedir fakat bu durumun karaciğer hastalığının kolestatik olduğu anlamına gelmediği, çünkü ALP yüksekliğinin ALT'si normal olan hipertiroidizimli hastalarda sıkça rastlanan bir durum olduğu bildirilmiştir (51). ALP yükselmesine antitiroid tedavi sonrası artmış osteoblastik aktivitenin neden olduğu öne sürülmüştür (36).

Yine bir çalışmada asemptomatik Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) taşıyıcılarında ve anti-HCV seropozitifliği olanlarda PTU tedavisine rağmen ALT yüksekliği görülmediği bildirilmiştir (50).

PTU'nun sıçan sitokrom p-450 düzeylerini azaltarak hepatik nekroza neden olabileceği ileri sürülmüştür (49). Öte yandan HBsAg taşıyıcılarında artmış sitokrom p-450 fonksiyonu gösterilmiştir (52). Bu nedenle PTU tedavisi sırasında HBsAg taşıyıcılarının etkilenmediği bir açıklama olarak düşünülmüştür (50).

İzoniazid'e bağlı hepatotoksisitede olduğu gibi PTU'nun aktif metabolitlerinin santrilobuler hepatik nekroza yol açabileceği belirtilmiştir (50). PTU'nun indüklediği hafif karaciğer disfonksiyonunun insidansı izoniazid ile tedavi edilen hastalarda bildirilenden daha yüksektir (53, 54).

Ancak yüzlerce izoniazid hepatiti bildirilmesine karşın PTU'nun indüklediği hepatit vaka bildirimleri daha nadirdir, PTU alan hastalarda klinik hepatit görülme insidansı daha düşüktür (40, 41, 50).

Hipertiroidinin kendisi genellikle hafif karaciğer anormalliklerini indükleyebilir, bu büyük bir olasılıkla rölatif hipoksemiye sekonderdir (55). PTU'ya bağlı hepatik hasarın araştırıldığı bir çalışmada PTU tedavisi sonrası gelişen ALT yüksekliği olan üç hastaya karaciğer biyopsisi uygulanmış, fokal perisantral nekroz tespit edilmiştir (50).

2.7. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar geniş yayılım varlığında dahi tedavi edilebilen nadir insan tümörlerindedir (1, 2).

Bu klasifikasyon birbirleriyle ilgili tümörler spektrumunu içerir, bunlara lokal invazyon ve metastaz için değişen eğilimleri olan tam ve kısmi hidatiform mol, plasental yerleşimli trofoblastik tümör ve koryokarsinoma dahildir (3).

2.7.1 Mol hidatiform

Epidemiyoloji:

GTH insidansıyla ilgili tahminler dünyanın değişik bölgelerinde dramatik olarak değişmektedir. Örneğin Japonya'da molar gebelik insidansının 2/1000 gebelik olup Avrupa ve Kuzey Amerika'dan yaklaşık (0,6-1/1000 gebelik) 3 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (4).

Tam ve kısmi molar gebeliklerin risk faktörlerini tanımlamak için vaka kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bazı popülasyondaki yüksek molar gebelik insidansı diyetsel ve sosyoekonomik değerlere bağlanmıştır.

İtalya ve Amerika'daki vaka kontrollü çalışmalar diyetle yetersiz karoten alımının yüksek tam molar gebelik insidansı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (56, 57).

35 yaş üzerindeki maternal gebeliğin tam mol için değişmez bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5).

Kısmi molar gebeliklerdeki risk faktörleriyle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Kısmi mol riskiyle maternal yaş arasında ilişki yoktur (5).

Oral kontraseptif kullanımının ve irregüler menstruasyon hikâyesinin parsiyel mol riski ile ilişkili olduğu, diyet faktörleri ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (6).

Mol hidatiform gross morfoloji, histopatoloji ve karyotipine göre tam ve kısmi mol olarak sınıflandırılabilir (3).

2.7.1.1. Tam Mol Hidatiform

Patolojisinde tanımlanabilir embrionik veya fetal dokular yoktur ve koryonik villuslar, yaygın hidatiform şişme ve diffüz trofoblastik hiperplazi gösterirler. Sitogenetik çalışmalar tam hidatiform molların sıklıkla 46 XX karyotipinde olduklarını ve molar kromozomların tamamen paternal kaynaklı olduklarını göstermiştir (58).

2.7.1.2. Kısmi Mol Hidatiform

Patolojisi şu özelliklerle karakterizedir (59):

- Fokal hidatiform şişme, kavitasyon, trofoblastik hiperplazi gösteren değişik büyüklükteki koryonik villüsler
- Belirgin villöz kümeleşme
- Belirgin stromal trofoblastik inklüzyonlar
- Tanımlanabilir fetal veya embriyonik dokular

Kromozomal yapısı genellikle triploid bir karyotip (69 kromozom)'tir. Kromozomların ekstra haploid kısmı sıklıkla babadan gelir (60). Kısmi molların %93'ünün triploid olduğu bildirilmiştir (60).

2.7.2. Klinik

Tam Mol Hidatiform: Tam molar gebelikli hastalara giderek artan oranda gebeliğin erken dönemlerinde tanı konmakta ve klasik bulgu ve semptomlar gelişmeden önce tedavi edilmektedir. Tam molar gebelik nedeniyle tedavi alan hastaların en yaygın semptomu vajinal kanamadır ve %84'ünde olduğu bildirilmiştir (61).

Aşırı uterus büyüklüğü molün klasik bulgularından biridir. Aşırı uterus büyüklüğü belirgin derecede yükselmiş HCG seviyeleri ile birlikte dir. Şu anki bilgilerle aşırı uterus büyüklüğü tanıda hastaların sadece %28'inde mevcuttur (3).

Preeklampsi; tam hidatiform mollü hastaların %27'sinde gözlenir. Preeklampsi daha çok ileri derecede büyük uterusu olan ve aşırı HCG yüksekliği olan hastalarda gelişir. Gebeliğin erken döneminde preeklampsi gelişirse hidatiform mol düşünülmelidir (3).

Hyperemesis gravidarum; aşırı uterus büyüklüğü ve aşırı yüksek HCG seviyeleri olan tam mollü hastaların %25'inde gelişir. Şu anki bilgilerle hastaların sadece %8'inde hyperemesis bulunur.

Hipertiroidizm; tam molar gebelikli hastaların %7'sinde klinik olarak belirgin hipertiroidizm gözlenmiştir. Bu kadınlarda taşikardi, ılık deri, tremor görülebilir ve tanı yüksek serum T4 ve T3 seviyelerinin saptanmasıyla kesinleştirilir. Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra tiroid fonksiyon testleri hızla normale döner. Hipertiroidi genellikle çok yüksek HCG seviyeleri olan hastalarda gelişir. Serum HCG konsantrasyonları ile total T4 ve T3 konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulunduğundan, bazı araştırmacılar

GTH'lı kadınlarda HCG'nin tiroid stimulatörü olduğu yorumunu yapmışlardır. Bununla birlikte tiroid fonksiyonları ölçülen tam mollü 47 hastanın katıldığı bir çalışmada serum HCG seviyeleri ve serbest T3 veT4 indeksleri arasında önemli bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (62).

Trofoblastik embolizasyon; Tam mollü hastaların %2'sinde respiratuar distres görüldü, fakat yazarların hiçbir hastasında meydana gelmedi. Respiratuar distres sıklıkla aşırı uterus büyüklüğü ve belirgin derecede yüksek HCG seviyeleri olan hastalarda saptandı (3).

Overin teka lutein kistleri; Tam mollü hastaların yaklaşık yarısında belirgin teka lutein (6 cm çapında) kistleri gelişir (63). Teka lutein kistleri ovaryen hiperstimülasyona neden olan yüksek serum HCG nedeniyle oluşur.

Kısmi mol hidatiform: Kısmi hidatiform molü olan hastalar sıklıkla tam molar gebeliğin dramatik bulguları ile gelmezler. Genellikle bu hastalar inkomplet veya missed abotus bulgu ve semptomlarıyla başvururlar ve kısmi mol tanısı sadece kürtaj materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konabilir (64).

Kısmi mollü 81 hastanın incelendiği bir çalışmada en önemli başlangıç bulgusu vajinal kanama olup hastaların 59'unda gözlenmiştir (%72,8) (65).

Aşırı uterus büyümesi 3 hastada (%3,7) ve preeklamsi 2 hastada (%2,5) saptanırken hiçbir hastada overin tekalutein kisti, hyperemezis ve hipertiroidi saptanmamıştır.

Tam mollerin lokal invazyon ve yayılma potansiyeli vardır. Molar gebeliğin boşaltılmasında sonra %15 lokal uterus invazyonu ve %4'ünde metastazlar oluşur (63).

2.7.3. Tanı

Ultrason tam molar tanısı için güvenilir ve hassas bir tekniktir. Koryonik villüsler diffüz hidropik şişme gösterdiklerinden tam mollar karakteristik bir veziküler sonografik görüntü oluştururlar. Ultrasonografi ayrıca plasental dokularda fokal-kistik boşlukları ve gestasyonel kesenin transvers çapındaki bir artışı göstererek kısmi molar gebelik tanısına katkıda bulunabilir. Bu kriterlerin her ikisi de mevcut olduğunda kısmi mol tanısı için pozitif prediktif değeri %90'dır (3).

2.7.4. Tedavi

Molar gebelik tanısı konduktan sonra hasta preeklampsi, hipertiroidi, elektrolit bozukluğu ve anemi gibi birlikte bulunabilen medikal komplikasyonların varlığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Hastanın durumu stabilize edildikten sonra en uygun boşaltma yöntemi ile boşaltılmalıdır (3).

2.8. Gebelikte Tiroid Hormon Değişiklikleri

Gebelikte bazı tiroid parametrelerinde değişiklik olur. İdrar iyot klirensinde artış olur; diyetle iyot alımı düşük bölgelerde, maternal guatr ya da ciddi ise hipotiroidizme neden olabilir. Gebelik sırasında TBG'nin östrojene bağlı hepatik glikolizasyonunda artış ve metabolik klirens hızının uzamasına bağlı olarak TBG'de artış gözlenir. Sonuçta serum TT4 ve daha az oranda TT3 konsantrasyonları yükselir.

Zayıf TSH reseptör aktivitesi olan artan HCG düzeyleri yaklaşık 12.haftada pik yaparak geçici bir yüksek-normal ya da ılımlı yükseklikte serum serbest T4 düzeyleri ve serum TSH'sının düşük-normal ya da subnormal değerlere fizyolojik baskılanması ile sonuçlanır. Molar gebelik ya da koryokarsinomlu kadınlarda bulunan patolojik olarak yüksek HCG düzeyleri aşikâr hipertiroidizme neden olabilir (8).

2.9. Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Tiroid

Mol hidatiform olsun korikarsinoma olsun trofoblastik tümörlü hastalarda tirotoksikoz olur. İlk defa 1955'te hidatiform mollü bir kadında tirotoksikoz tespit edilmiştir (66). Daha sonra vaka sayısı artmıştır (67, 68, 69, 70, 71, 72).

Bu raporlara göre tirotoksikoz tümörün çıkartılmasından sonra hızlı bir şekilde kaybolmuştur. Bu durum tümörün tirotoksikoza neden olan bir madde ürettiğini desteklemiştir. Şu anda bu maddenin HCG olduğu anlaşılmıştır. HCG trofoblastik tümörlü hastalarda tiroid stimülasyonu yaparak tirotoksikoza neden olur. Trofoblastik tümörlü hastalarda tirotoksikozun kesin prevalansı bilinmemektedir. Büyük bir merkezde 1 yılda 20 trofoblastik tümörlü kadından 5'inde görülmüştür (73). Bunların 3'ü koryokarsinoma, 2'si hidatiform moldür. Başka bir çalışmada, 52 gestasyonel trofoblastik tümörlü kadının 30'unda tirotoksikoz tespit edilmiştir (67).

Son yıllarda hamilelikte rutin ultrason kullanımı, hidatiform molün, daha tümör boyutları küçükken erken tanınmasına imkan sağlar ve tirotoksikoz ihtimali düşüktür. Plasentanın büyüdüğü ve serum HCG düzeyinin çok yüksek olduğu nadir bir durum olan hiperplasentozis de tirotoksikoza neden olabilir, doğumdan sonra hızlı bir şekilde geçer (74).

Siddeti: Trofoblastik hastalıklarda tiroid fonksiyon değişikliklerinin spektrumu, ST4 ve ST3'te hafif artma ve düşük TSH seviyelerinden, tirotoksikoz belirtileri olmadan ST4 ve ST3'ün orta derecede artmasına, klinik tirotoksikoz hatta tiroid fırtınasına (7) sebep olacak kadar çok artmasına kadar değişiklik gösterir. Serum ST4 ve ST3 düzeyi yüksek pek çok hastada tirotoksikozun klinik özelliklerinin görülmemesi, tiroid fonksiyon artışının kısa süreli olmasına bağlanabilir, bu yüzden aşikâr tirotoksikoz gelişimi için yeterli zaman yoktur (75).

Tirotoksikozun klinik belirtileri gözden kaçmış olabilir, çünkü dikkatler trofoblastik tümörlerde sık görülen toksemi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, toksemi serum T3 düzeyini nontiroidal durumlarda olduğu gibi düşürebilir. Trofoblastik tümörlü hastalarda tirotoksikozdaki T3/T4 oranı gravesin neden olduğu tirotoksikozdakinden daha düşüktür.

2.9.1. Klinik Özellikler

Trofoblastik tümörlü çoğu kadında ST4 ve ST3 düzeyleri yüksek olmasına rağmen çok az tirotoksikoz bulguları olduğu halde bazı kadınlarda tipik klinik bulgular vardır; kilo kaybı, kas zayıflığı, halsizlik, aşırı terleme, sıcak intoleransı, taşikardi, sinirlilik, tremor gibi. Tiroid bezi büyümemiştir veya hafif büyümüştür. Nadiren normal boyutun iki katı olur. Oftalmopati yoktur. Trofoblastik tümörün karakteristik özellikleri de vardır. Hamilelik süresince vajinal kanama genellikle görülür, trofoblastik tümörlü kadınların %95'ten fazlasında 6. ve 16. gebelik haftalarında uterin kanama vardır ve uterusun boyutu normal gestasyon süresine göre daha büyüktür. Bulantı, kusma ve hamilelik toksemisi, molar hamileliklerde sık görülür ve tiroksikoz bulgularını belirsizleştirebilir.

2.9.2. Tanı:

HCG hem hidatiform mol hem de koryokarsinoma tarafından salınır. Bu hastaların tanı ve izleminde HCG bakılmalıdır. Pik konsantrasyonu 10-12. haftalarda olur. HCG düzeyi yüksek tüm trofoblastik hastalarda tiroksikoz görülmez. Tirotoksikoz tanısı yüksek ST4 ve ST3 tespiti ile konulur. Trofoblastik tümörler normal plasentadan daha az östrojen sekrete eder, bu yüzden tiroksin bağlayan globulin artışı daha azdır (67).

Tiroid radyoiyot uptake'i artmıştır (68). Serum T4 ve T3 düzeyleri hafifçe artmış olsalar bile, serum TSH konsantrasyonu ve TSH'nın TRH'ya cevabı düşüktür (7). TSH reseptör antikoru tespit edilemez, böylece graves dışlanır.

HCG iki alt üniteden oluşur. Alfa alt ünitesi TSH, LH ve FSH ile aynıdır. Beta alt ünitesi TSH'nın beta alt ünitesi ile benzerlik gösterir fakat daha büyüktür. HCG'nin tiroid stimulan aktivitesi fare, sıçan ve insanda gösterilmiştir (76, 77, 78).

Normal erkeğe yüksek miktarda HCG enjekte edilmesi tiroid hormon salınımını uyarır (77). Normal gebelikte, HCG konsantrasyonunun en yüksek olduğu 9-12.haftalarda TSH konsantrasyonu düşer (79, 80, 81). Hamilelerin %3'ünde subklinik hipertiroidi görülür (TSH düşük, normal ST4 ve ST3) (81).

Yüksek HCG düzeyi ile tiroid stimulan aktivitedeki artış korelasyon gösterir (80). Saf HCG'nin tiroid stimulan aktivitesi, ünite başı, fare deneylerinde, sığır TSH'nın 0,2 AuU kadar (81) sıçan deneylerinde sığır TSH'sının 0,04 AuU kadarıdır, ancak insan TSH'sının sadece 0,0013'üne eşittir. Yine de bu tiroid stimulan aktivite hCG seviyesinin 2000 u/ml'yi geçtiği trofoblastik tümörlü hastalarda önemli olabilir. Hidatiform mollü kadınlarda T3 konsantrasyonu ile korelasyon gösterir (70). Yine trofoblastik tirotoksikozlu kadında HCG ile T4, FT4 ve T3 korelasyon göstermiştir (73).

Erken hamilelikteki yüksek HCG konsantrasyonu graves tirotoksikozunu kötüleştirebilir (82).

HCG, TSH'nın follüküler hücre üzerindeki reseptörüne bağlanmasını inhibe eder (82, 83), sodyum/iyot transporter'ını ekspresyonunu arttırarak iyot uptake'ini arttırır (84). Hidatiform molden salınan HCG, normal plasentadan salınan HCG ile kıyaslanınca daha fazla tiroid stimulan aktiviteye sahiptir (71, 85). Koryokarsinomlu bir hastadan elde edilen asialo-HCG potent bir tiroid stimulan aktiviteye sahiptir (86).

İnvitro olarak asialo-HCG'nin sialik asitli HCG'den daha fazla tiroid stimulan aktiviteye sahip olmasına rağmen, sialik asitin olmaması, plazmadan temizlenmesini arttırır ve fizyolojik etkisini azaltır (87). Beta alt ünitesinde karboksi terminal kuyruğu olmayan rekombinant mutant HCG, TSH reseptörünü normal HCG'den 10 kat daha fazla uyarır (83). Uzun karboksi terminal kuyruk ve yüksek sialik asit içeriği, HCG'nin TSH reseptörünü aktive etme yeteneğini düşürür. Sialik asit içeriği yüksek HCG'nin yarı ömrü daha uzundur, bu durum tiroid stimulan aktivitesini arttırabilir.

2.9.3. Tedavi:

Hidatiform molün cerrahi tahliyesi, tirotoksikozu hızlı bir şekilde düzeltir ve mümkün olduğunca erken yapılmalıdır.

Propiltiourasil ve metimazol verilebilir ancak hızlı etkileri çok azdır. Oral potasyum iyodür verilmesi hızlı bir şekilde serum T4 ve T3 düzeylerini düşürür (70).

Propranolol ve diğer beta agonist ilaçlar taşikardi ve diğer sempatik aktivasyon semptomlarının kontrolünde yararlıdır. Koriokarsinoma tedavisi uygun kemoterapidir. Gestasyonel koriokarsinomun düzeltilmesi, tirotoksikozu düzeltir (88, 89, 73).

Maalesef tirotoksikozu bulunan koriokarsinomlu hastalarda genellikle tümör büyüktür, bu yüzden iyileşme ihtimali daha düşüktür. Normal koriokarsinomlu hastalarda kür oranı %90'lardadır. Yinede bazı metastatik koriokarsinoma ve tirotoksikozlu kadınlarda kemoterapi ile tam remisyon sağlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde 2010- 2011 yılları arasında mol hidatiform tanısıyla izlenen 80 hasta alındı. Retrospektif olarak hastaların dosya bilgileri tarandı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri YYÜ Araştırma Hastanesine başvurmuş olması, mol hidatiform tanısı almış olması ve çalışma için dosya bilgilerinin yeterli olması. Hasta seçimi sırasında yaş sınırlaması konulmadı.

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar değerlendirilirken aşağıdaki demografik, klinik ve laboratuvar değerleri kaydedildi.

- Yaş
- Gebelik sayısı
- Gebelik haftası
- B-HCG düzeyi (mIU/ml),
- Patoloji sonucu
 - İnkomplet mol hidatiform
 - Komplet mol hidatiform
- Karaciğer fonksiyon testleri
 - ALT (U/L)
 - AST (U/L)
- Tiroid hormonları
 - TSH (mikro IU/ml)

- ST4 (ng/dl)
 - ST3 (pg/ml)
 - TT4 (mikrogram/dl)
 - TT3 (ng/ml)
- Hastalarımız tiroid hormonlarının durumuna göre ötiroid ve hipertiroid olmak üzere iki gruba ayrıldı. sT4 düzeyi >1,8 ng/dl olanlar hipertiroid, sT4 düzeyi <1,8 ng/dl olanlar ötiroid olarak kabul edildi. Bu iki grubun karaciğer fonksiyon testleri olan ALT-AST düzeyleri açısından ve diğer tüm özellikler açısından karşılaştırması yapıldı.
- Hastalarımız patoloji tanısına göre inkomplet mol hidatiform ve komplet mol hidatiform olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun karaciğer fonksiyon testleri olan ALT-AST düzeyleri açısından ve diğer tüm özellikler açısından karşılaştırması yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özellikler (değişkenler) için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından Tiroid ve Patoloji gruplarını karşılaştırmada Student's t-testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için "SPSS (ver: 16,0) for Windows" istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde 2010- 2011 yılları arasında mol hidatiform tanısıyla izlenen 80 hasta alındı.

Hastaların tamamı kadındı. Hastaların yaş ortalaması $30,26 \pm 10,47$ (15-54) yıl idi. Hastaların ALT ortalaması $26,59 \pm 23,84$ (9-123) U/L iken AST ortalaması $28,45 \pm 16,59$ (12-84) U/L idi. Hastaların demografik özellikleri, gebelik sayısı, gebelik haftası ve laboratuvar değerleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta verilerinin genel durumu

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	80	15	54	30,26	10,47
Gebelik Sayısı	80	1	16	4,38	3,49
Gebelik Haftası	65	4	24	10,85	3,27
TSH	80	,0	5,3	0,73	1,00
ST4	80	0,9	4,2	1,65	0,72
ST3	80	1	15	4,77	2,79
TT4	27	7,6	24,0	14,69	5,47
TT3	49	0,9	7,3	2,14	1,16
Beta-HCG	80	3209	1820573	354104	450103
ALT	80	9	123	26,59	23,84
AST	80	12	84	28,45	16,59

Başvuran hastaların tiroid hormon durumuna göre ve patoloji sonucuna göre gruplandırması yapıldıktan sonra gruptaki hasta sayıları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tiroid hormon durumu ile patoloji tanıların karşılaştırılması

		Patoloji		Total	p
		İnkomplet mol	Komplet mol		
Tiroid Hormon	Ötiroid	40	12	52	0,12
	Hipertiroid	17	11	28	
Total		57	23	80	

Hastalarımızın 52'si (%65) ötiroid iken 28'i (%35) hipertiroidikti. Hastalarımızın 57'si (%71,3) inkomplet mol hidatiform tanısı almışken 23'ü (%28,7) komplet mol hidatiform tanısı almıştı. Gruptaki hastaların tiroid hormon durumu (ötiroid-hipertiroid) ile patolojik tanıları (inkomplet mol - komplet mol) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,12$).

Ötiroid ve hipertiroid hasta gruplarının tüm parametreler açısından karşılaştırılması tablo 4'te gösterilmiştir.

Yaş ortalaması açısından hipertiroid hasta grubu ile ötiroid hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,055$).

Gebelik haftası ortalaması açısından hipertiroid hasta grubu ile ötiroid hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,75$).

Gebelik sayısı ortalaması hipertiroid hasta grubunda ötiroid hasta grubuna göre daha yüksek saptandı ($5,61\pm 3,96$ 'ya karşı $3,71\pm 3,04$, $p=0,03$).

Beta-HCG düzeyi ortalaması hipertiroid hasta grubunda ötiroid hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (697827 ± 305108 'e karşı 169022 ± 305108 , $p<0,001$).

ALT düzeyi ortalaması hipertiroid hasta grubunda ötiroid hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (45,64±32,16'ya karşı 16,33±5,10, p<0,001).

AST düzeyi ortalaması hipertiroid hasta grubunda ötiroid hasta grubuna göre daha yüksek saptandı (40,89±21,71'e karşı 21,75±6,80, p<0,001).

Tablo 4. Ötiroid ve hipertiroid hasta gruplarının tüm özellikler açısından karşılaştırılması

	Tiroid Hormon	N	Ortalama	Std. Sapma	p
Yaş	Ötiroid	52	28,62	9,752	,055
	Hipertiroid	28	33,32	11,258	
Gebelik Sayısı	Ötiroid	52	3,71	3,044	,033
	Hipertiroid	28	5,61	3,966	
Gebelik Haftası	Ötiroid	38	10,74	3,516	,752
	Hipertiroid	27	11,00	2,948	
TSH	Ötiroid	52	1,12	1,0665	<0.001
	Hipertiroid	28	,020	,0252	
ST4	Ötiroid	52	1,19	,1782	<0.001
	Hipertiroid	28	2,50	,5644	
ST3	Ötiroid	52	3,28	,579	<0.001
	Hipertiroid	28	7,54	3,167	
TT4	Ötiroid	14	9,95	2,0376	<0.001
	Hipertiroid	13	19,80	2,4654	
TT3	Ötiroid	25	1,36	,2811	<0.001
	Hipertiroid	24	2,95	1,1833	
Beta-HCG	Ötiroid	52	169022,9	305108	<0.001
	Hipertiroid	28	697827,8	477953	
ALT	Ötiroid	52	16,33	5,109	<0.001
	Hipertiroid	28	45,64	32,169	
AST	Ötiroid	52	21,75	6,808	<0.001
	Hipertiroid	28	40,89	21,712	

İnkomplet ve komplet mol hidatiform grubundaki hastaların tüm parametreler açısından karşılaştırılması tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. İnkomplet ve komplet mol hidatiform grubundaki hastaların tüm parametreler açısından karşılaştırılması

	Patoloji	N	Ortalama	Std. Sapma	p
Yaş	İnkomplet Mol	57	28,30	9,701	<0,001
	Komplet Mol	23	35,13	10,95	
Gebelik Sayısı	İnkomplet Mol	57	3,79	2,962	<0,05
	Komplet Mol	23	5,83	4,282	
Gebelik Haftası	İnkomplet Mol	46	11,00	3,633	,559
	Komplet Mol	19	10,47	2,195	
TSH	İnkomplet Mol	57	0,90	1,11	<0,001
	Komplet Mol	23	0,32	0,5096	
ST4	İnkomplet Mol	57	1,55	,6698	,067
	Komplet Mol	23	1,88	,8170	
ST3	İnkomplet Mol	57	4,55	2,546	,260
	Komplet Mol	23	5,33	3,336	
TT4	İnkomplet Mol	14	12,37	4,2999	<0,005
	Komplet Mol	13	17,19	5,6525	
TT3	İnkomplet Mol	34	2,02	1,2164	,265
	Komplet Mol	15	2,42	1,0271	
Beta-HCG	İnkomplet Mol	57	357028	489447	,928
	Komplet Mol	23	346859	342972	
ALT	İnkomplet Mol	57	25,58	24,048	,555
	Komplet Mol	23	29,09	23,672	
AST	İnkomplet Mol	57	26,89	16,016	,189
	Komplet Mol	23	32,30	17,731	

Yaş ortalaması komplet mol grubunda inkomplet mol grubuna göre daha yüksek saptandı ($35,13 \pm 10,95$ 'e karşı $28,30 \pm 9,70$, $p < 0,001$).

Gebelik sayısı ortalaması komplet mol grubunda inkomplet mol grubuna göre daha yüksek saptandı ($5,83 \pm 4,28$ 'e karşı $3,79 \pm 2,96$, $p < 0,05$).

Gebelik haftası ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,55$).

TSH değeri ortalaması inkomplet mol grubunda komplet mol grubuna göre daha yüksek saptandı ($0,90 \pm 1,1$ 'e karşı $0,32 \pm 0,50$, $p < 0,001$).

ST4 ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,67$).

ST3 değeri ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,26$).

TT4 değeri ortalaması komplet mol grubunda inkomplet mol grubuna göre daha yüksek saptandı ($17,19 \pm 5,65$ 'e karşı $12,37 \pm 4,29$, $p < 0,005$).

TT3 değeri ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,26$).

Beta-HCG değeri ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,92$).

ALT değeri ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,55$).

AST değeri ortalaması açısından komplet mol grubu ile inkomplet mol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,18$).

Tablo 6. Ötiroid grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

	Yaş	Gebelik Sayısı	Gebelik Haftası	TSH	ST4	ST3	TT4	TT3	Beta-HCG	ALT	AST
Yaş	1										
Gebelik Sayısı	,741**	1									
Gebelik Haftası	-,050	,111	1								
TSH	,068	,093	,363*	1							
ST4	-,053	,029	-,161	-,304*	1						
ST3	-,003	,103	-,255	-,163	,525**	1					
TT4	-,027	,285	,116	,065	,846**	,422	1				
TT3	-,085	,149	-,035	,097	,724**	,805**	,764**	1			
Beta-HCG	-,110	,000	-,188	-,168	,088	,059	,324	,192	1		
ALT	,040	,001	,261	-,002	-,071	-,113	,069	-,018	-,106	1	
AST	-,021	-,030	,132	,076	-,095	-,164	-,082	-,078	-,242	,639**	1

*: p<0.05, **: p<0.01

Tablo 7. Hipertiroid grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

	Yaş	Gebelik Sayısı	Gebelik Haftası	TSH	ST4	ST3	TT4	TT3	Beta-HCG	ALT	AST
Yaş	1										
Gebelik Sayısı	,825**	1									
Gebelik Haftası	,269	,302	1								
TSH	-,363	-,141	-,047	1							
ST4	,536**	,350	,568**	-,308	1						
ST3	,382*	,231	,412*	-,155	,637**	1					
TT4	,463	,381	,453	-,357	,739**	-,251	1				
TT3	-,142	-,209	-,155	-,049	,010	,430*	-,385	1			
Beta-HCG	,026	-,053	,201	-,221	,446*	,488**	,148	,454*	1		
ALT	,159	,183	,361	-,115	,020	,197	,387	-,044	,137	1	
AST	,213	,116	,253	-,233	,066	,188	,286	,019	,084	,911**	1

*: p<0.05, **: p<0.01

Tablo 8. İnkomplet mol hidatiform grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

	Yaş	Gebelik Sayısı	Gebelik Haftası	TSH	ST4	ST3	TT4	TT3	Beta-HCG	ALT	AST
Yaş	1										
Gebelik Sayısı	,748**	1									
Gebelik Haftası	,153	,213	1								
TSH	,004	,047	,261	1							
ST4	,301*	,278*	,111	-,491**	1						
ST3	,363**	,337*	,145	-,428**	,913**	1					
TT4	,240	,170	-,557*	-,439	,978**	,904**	1				
TT3	,051	,024	-,112	-,373*	,581**	,615**	,633*	1			
Beta-HCG	,059	,150	-,051	-,414**	,682**	,684**	,692**	,581**	1		
ALT	,228	,267*	,254	-,327*	,611**	,695**	,774**	,388*	,392**	1	
AST	,237	,204	,267	-,255	,610**	,646**	,623*	,413*	,364**	,924**	1

*: p<0.05, **: p<0.01

Tablo 9. Komplet mol hidatiform grubunda özellikler arası Pearson korelasyon katsayıları

	Yaş	Gebelik Sayısı	Gebelik Haftası	TSH	ST4	ST3	TT4	TT3	Beta-HCG	ALT	AST
Yaş	1										
Gebelik Sayısı	,819**	1									
Gebelik Haftası	-,061	,314	1								
TSH	,010	-,259	-,328	1							
ST4	,247	,325	,452	-,612**	1						
ST3	,177	,210	,314	-,428*	,731**	1					
TT4	-,263	,120	,339	-,856**	,918**	,361	1				
TT3	-,260	-,071	,204	-,610*	,635*	,907**	,520	1			
Beta-HCG	,214	,114	,379	-,259	,666**	,549**	,444	,450	1		
ALT	,140	,208	,116	-,264	,363	,212	,459	,291	,410	1	
AST	,073	,105	-,116	-,278	,292	,196	,485	,378	,174	,898**	1

*: p<0.05, **: p<0.01

Korelasyon tablolarının yorumları:

- Tüm gruplarda gebelik sayısı ve yaş arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- Tüm gruplarda AST ile ALT arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- Ötiroid grubunda TSH ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda ST4 ile gebelik haftası arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda ST4 ile yaş arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda ST3 ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda ST3 ile gebelik haftası arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda ST3 ile Beta-HCG arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda ST4 ile Beta-HCG arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hipertiroid grubunda TT3 ile Beta-HCG arasında pozitif korelasyon saptandı.

- İnkomplet mol grubunda Beta-HCG ile TSH arasında yüksek negatif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda Beta-HCG ile ST3 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda Beta-HCG ile ST4 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda Beta-HCG ile TT3 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda Beta-HCG ile TT4 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda ALT ile TSH arasında negatif korelasyon saptandı
- İnkomplet mol grubunda ALT ile ST4 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.

- İnkomplet mol grubunda ALT ile ST3 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda ALT ile TT4 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda ALT ile TT3 arasında pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda ALT ile Beta-HCG arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda ALT ile gebelik sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı.

- İnkomplet mol grubunda AST ile ST4 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda AST ile ST3 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda AST ile TT4 arasında pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda AST ile TT3 arasında pozitif korelasyon saptandı.
- İnkomplet mol grubunda AST ile Beta-HCG arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.

- Komplet mol grubunda Beta-HCG ile ST4 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.
- Komplet mol grubunda Beta-HCG ile ST3 arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

GTH plasentadaki trofoblastların anormal büyümesinden kaynaklanan heterojen bir grup hastalıktır. Bu hastalıklar hidatiform mol, invaziv mol, getasyonel karsinom ve plasental sitotrofoblastik tümörü içerir. Trofoblastik hücreler beta-HCG hormonu üretmektedir. Ayrıca GTH hipertirodizm ile ilişkilidir (90).

Yapılan çalışmalarda plasenta kaynaklı B-HCG'nin hipertroidizme neden olduğu ve tiroid bezi üzerinde B-HCG nin uyarıcı etkisinin moleküler temeli tam olarak gösterilmiştir. TSH ve B-HCG molekülleri ve reseptörleri arasındaki yapısal homoloji mevcuttur (92). Fizyolojik durumlarda serumdaki B-HCG tiroid bezi üzerindeki TSH reseptörlerine bağlanabilmektedir. Bu bağlanma sırasında başlayan sinyal zinciri ile tiroid hormonu üretilmekte ve bunun neticesinde bazı vakalarda hipertroidizm gelişmektedir (93).

Maternal hipertirodizmin insidansı farklı toplumlarda % 0,1 ve % 0,4 arasında değişmektedir (94). Buna karşın hidatiform moldeki hipertirodizm ile ilgili prevalans hakkında çok az veri mevcuttur. Kanada'da hidatiform molün indidansı 220/100000 gebelikte, 264/100000 toplam doğumda ve 266/100000 canlı doğumda olarak bulunmuştur(95). Yakın zamanda İngilterede yapılan bir çalışmada hidatiform molü bulunan hastalarda hipertroidi prevalansı % 7 olarak saptanmıştır (91)

Bizim çalışmamızda biyokimyasal hipertroidi vakaların % 35' inde saptandı. Bunun nedeni yüksek B-HCG üretimine bağlı ağır hastalık aktivitesi ve tanının geç konulması olabilir. Beklendiği gibi B-HCG seviyesi ile hipertroidi arasında önemli bir korelasyon saptandı. Özellikle komplete mol hastalarında serum TSH seviyelerinin düşük olması komplete molde tiroidi uyarıcı etkinin daha ciddi olduğunu düşündürmektedir.

Tiroid kaynaklı endokrinolojik hastalıklarda biyokimyasal olarak karaciğer enzimlerinin bozulması en fazla görülendir ve bu hipertiroidi tanısında ek rol oynar (96). Hipertiroidik durumlarda serum transaminazlarında sürekli dalgalanan hafif yükseklikler görülebilir. Hipertroidi hastalarında transaminaz yüksekliğinin sebebi açısından yeterli çalışma yoktur, fakat hidatiform mol hastalarında karaciğer ile ilgili transaminaz değişiklikleri eşlik eden hipertiroidi aktivitesine bağlı olabilir. Graves hastalarının yarısında önemli derecede karaciğer enzim yükseliğinin olduğu gösterilmiştir (97). Buna karşın hidatiform mol hastalarında karaciğer fonksiyon testleri üzerinde hipertiroidin etkisi hakkında göreceli olarak bilinen çok az veri vardır. Bizim çalışmamızda yeni tanı hidatiform mol hastalarında artmış karaciğer transaminaz seviyeleri hipertroidi açısından mükemmel bir öngördürücüdür.

Sonuç olarak bu çalışma gösterdi ki, hidatiform mol ilişkili B-HCG TSH benzeri uyarı mekanizması üzerinden tiroid hücrelerini aktive ederek yüksek düzeyde ST3, ST4, TT3 ve TT4 salgılanmasına ve TSH düzeyinin baskılanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hidatiform mol tespit edilen hastalarda hipertiroidi araştırılması açısından TSH düzeylerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Eğer TSH seviyeleri baskılanmış ve TT4 seviyesi artmış ise komplet mol açısından ileri araştırma yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Hastalarımızın 57'si inkomplet, 23'ü komplet mol tanısı almıştı. Komplet mol olanlarda yaş daha ileri, gebelik sayısı daha fazla, TSH daha düşük, serbest T4 ve total T4 daha yüksek saptandı. Bu hastaların HCG düzeyleri ve ALT-AST düzeyleri eşitti.

ALT ve AST düzeyleri hipertiroidik mollerde ötiroid mollere göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Tiroid hormon düzeylerinin yüksekliğinin derecesi ile karaciğer disfonksiyonu arasında bir ilişki vardır.

İnkomplet mol grubunda beta-HCG düzeyi ile ALT-AST arasında yüksek pozitif korelasyon saptandı.

Hastalarımızın 52'si Ötiroid , 28'i Hipertiroid grupta idi. Tiroid hormon durumu ile patolojik tanının komplet veya İnkomplet olması arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda yaşın, ST4 ve ST3 ile pozitif korele olduğunu saptadık.

Çalışmamızda HCG'nin ST4, ST3 ile pozitif, TSH ile negatif korele olduğunu saptadık.

Çalışmamızda bazal TSH düzeyi, ile hem T4 hem de T3'ün negatif korelasyonları vardır ve beklendiği gibi total T4'ün negatif korelasyonu T3'e göre daha kuvvetlidir.

Sonuç olarak bu çalışmamız gösterdi ki, hidatiform mol ilişkili B-HCG TSH benzeri uyarı mekanizması üzerinden tiroid hücrelerini aktive ederek yüksek düzeyde ST3, ST4, TT3 ve TT4 salgılanmasına ve TSH düzeyinin baskılanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hidatiform mol tespit edilen hastalarda hipertiroidi araştırılması açısından TSH düzeylerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Eğer TSH seviyeleri baskılanmış ve TT4 seviyesi artmış ise komplet mol açısından ileri araştırma yapılmalıdır.

B-HCG kaynaklı hiperitrodizmin zor mekanizmaların anlaşılması GTH'ın yeni tanı stratejilerinin gelişmesine yardımcı olacaktır. Bu stratejilerin belirlenmesi Hidatiform mol hastalarında başarılı tanı koyma modellerinin daha iyi öngörülmesine izin verebilecektir.

7. ÖZET

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar (GTH) placentadaki trofoblastların anormal çoğalması ile giden heterojen bir grup hastalıktan oluşur. GTH hidatiform mol, invaziv mol, gestasyonel koryokarsinom ve gestasyonel sitotrofoblastik tümörü içermektedir. Komplet mol genellikle paternal kaynaklı kromozomlardan oluşurken, inkomplet mol ise genellikle iki paternal ve bir maternal kromozom içerip triploid yapıdadır.

GTH'ların çoğu human chorionic gonadotropin beta subünit (beta-HCG) üretir. Beta-HCG hormonunun tiroid bezini uyarması nedeniyle GTH'da hipertiroidizm gelişebilmektedir. Olguların çoğunda bu hastalıklar tamamen tedavi edilebilmektedir.

Bu retrospektif çalışmada Haziran 2010 ile Nisan 2012 tarihleri arasında mol hidatiform tanısı alan kadınların klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Biz bu çalışmada 80 mol hidatiform hastasında karaciğer fonksiyon testleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Bu zaman dilimi içinde çalışmaya 57 komplet mol ve 23 parsiyel mol tanılı olmak üzere toplam 80 kadın hasta alınmıştır. Vakalarımızın yaş ortalaması $30,26 \pm 10,47$ (15-54) yıl idi. Klinik veriler hastane kayıtlarından elde edildi. GTH teşhisi için radyolojik görüntüleme çalışmaları ve histopatolojik inceleme yapıldı. Karaciğer ile ilgili transaminaz (AST ve ALT) ve tiroid fonksiyon testlerinin (TSH düzeyleri, serbest T3, serbest T4, total T3 ve total T4) değerlendirilmesi ve hesaplamalar için "SPSS (ver: 16,0) for Windows" istatistik paket programı kullanılmıştır. χ^2 testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

80 hastanın 23'ünde hipertiroidi saptandı. Hipertiroidizm prevalansı açısından iki grup arasında fark tesbit edilmedi. Ancak hipertiroidizm ile gebelik sayısı, serum beta-HCG düzeyi

ve ALT-AST düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı ilişki bulundu ($p<0.01$) . Hipertiroid grupta serum sT3 ve sT4 seviyeleri gebelik haftası ile pozitif korele idi.

Öte yandan komplet mol grubunda yaş ortalaması, gebelik sayısı ve serum sT4 düzeyleri inkomplet mol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0.01$). Serum TSH düzeyi inkomplet mol grubunda komplet mol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$). Ayrıca serum sT4, sT3, tT4, tT3 ve beta-HCG seviyeleri serum ALT seviyesi ile pozitif korele idi($p<0.01$).

Ancak klinik bulgu ve bilgilerin daha iyi anlaşılabilmesi için çok merkezli klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

8. SUMMARY

Gestational Trophoblastic Disease (GTD) is a spectrum of heterogenous group of interrelated lesions originating from abnormal proliferation of trophoblast of the placenta. They include hydatidiform moles, invasive moles, gestational choriocarcinomas, and placental site trophoblastic tumors. While complete moles usually have a chromosomal structure totally derived from the paternal genome, partial moles mostly have complete trisomy consisted from two paternal and one maternal haploid sets of chromosomes.

Most GTD lesions are able to produce the beta subunit of human chorionic gonadotropin (B-hCG). Due to thyroid stimulation by β subunit of hCG, hyperthyroidism may occur in setting of GTD. They are mostly curable diseases in vast majority of the cases.

In this retrospective study, clinical and laboratory features in the period of between June 2010 and April 2012 were studied in women with hydatidiform moles. We aimed to evaluate the relationship between liver related transaminases and thyroid tests of 80 patients with hydatidiform moles.

In this time scale the cases were composed of 80 women with 57 complet and 23 partial mole. The mean age of the total cases was $30,26 \pm 10,47$ (range 15-54). Clinical data was obtained from hospital records. The diagnosis of GTD was done by radiologic imaging studies and histopathologic examination. Liver-related transaminases (AST and ALT) and thyroid function tests (serum levels of TSH, free T3, free T4, total T3 and total T4) were recorded on the Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) for further analysis. χ^2 test and pearson correlation analysis were used for statistical analysis.

Hyperthyroidism was noted in 23 of 80 patients. Prevalence of hyperthyroidism was not different between groups. However, number of gravida, serum levels of β -HCG, AST and

ALT were significantly associated with hyperthyroidism ($p < 0.01$). In hyperthyroid group, serum levels of free T3 and free T4 were positively correlated with gestational week ($p < 0.01$).

On hand; mean age, number of gravida and serum levels of total T4 were significantly higher in patients with complete mole than those partial mole group ($p < 0.01$). On the other, serum levels of TSH were significantly higher in partial mole group than complete mole group ($p < 0.01$). Furthermore, serum levels of free T4, free T3, total T3, total T4 and β -HCG were positively correlated with serum ALT levels ($p < 0.01$).

However, it would be much more tempting to say that further studies based on multiple centers and means and modes should be conducted in order to have an adequate understanding of precise clinic findings and data.

9. KAYNAKLAR

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In: Knapp RC, Berkowitz RS, eds. Gynecologic Oncology, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 328-338, 1993.
2. Bagshawe KD. Risks and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 1976;38: 1373-1385. Palmar JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med, 39:155-162, 1994.
3. Ross S, Berkowitz Donald P, Goldstein. Gestasyonel Trofoblastik Hastalık IN: Jonathan S. Berek Novak Jinekoloji, Nobel yayınevi, İstanbul., 13. baskı pp.1353-1371, 2007.
4. Palmar JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med, 39: 155-162, 1994.
5. Parazini F, La Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. Br J Obstet Gynaecol, 93:582-585, 1986.
6. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, et al. Case-control study of risk factor for partial molar pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 173:788-794, 1995
7. Miyai K, Tanizawa O, Yamamoto T, et al. Pituitary-thyroid function in trophoblastic disease. J Clin Endocrinol Metab, 42: 254, 1976.
8. David S. Coope, MD, S. Greenspan, MD, FACP ve Paul W. Ladenson, MA (Oxon), MD. Tiroid Bezi IN: David G. Gardner-Dolores Shoback. Çeviri editörü: Metin Arslan. Lange Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 8. baskı, pp 209-281, 2009.
9. Rhone DP, Berlinger FG, White FM. Tissue sources of elevated serum alkaline phosphatase activity in hyperthyroid patients. Am J Clin Pathol; 74:381-6, 1980.
10. Salvi A, Spandrio S, Tosoni M, Rossi M, Balestrieri GP, Candrina R. Liver enzyme abnormalities in subacute thyroiditis. Recenti Prog Med; 81:686-8, 1990.

11. Fonk TL, McHutchinson JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. *J Clin Gastroenterol*; 14:240-4, 1992.
12. Gürlek A, Çobankaya V, Bayraktar M. Liver test in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol*; 24:180-3, 1997.
13. Welsh FA. Changes in distribution of enzymes within the liver lobule during adaptive increases. *J Histochem Cytochem*; 20:107-11, 1972.
14. Chung Y-H, Kim JA, Song B-C. Isocitrate dehydrogenase as a marker of centrilobular hepatic necrosis in the experimental model of rats. *J Gastroenterol Hepatol*; 16:328-32, 2001.
15. Ökten A. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi. *Gastroenterohepatoloji'de*. Ökten A (Ed). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 311-314, 2001.
16. Reinus JF. Hepatic structure and function. In: *Clinical Practice of Gastroenterology*. Brandt LJ (Ed). Churchill Livingstone, Philadelphia, s. 786-92, 1999.
17. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Scientific Publication, 9th Ed, London, s.1-16, 1993.
18. Hendriks HFJ, Brouwer A, Knook DL. The role of hepatic fat-storing (stellate) cells in retinoid metabolism. *Hepatology*; 7:1368, 1987.
19. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*; 1: 325, 1985.
20. Tuncer M, Erzin Y. *Sistemik Hastalıklarda Karaciğer*. TGV, Ankara; 627-36, 2002.
21. Akarca SU. İlaçlara bağlı karaciğer hastalıkları. *Gastrointestinal Sistem Acil Hastalıkları'nda*. Yüceyar H (Ed), s. 282-90, 2001.
22. Alagöl FM. *Tiroid Hastalıkları*. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları'nda. Sencer E (Ed). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 93-158, 2001.

23. Kountras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*; 816:280-4, 1997.
24. Chiovato L, Barbesino G, Pinchera A. Graves Disease. In: *Endocrinology*. Degroot JL (Ed). W.B. Saunders Company. s. 1442-7, 2001.
25. Sterling K, Refetoff S, Selenkow HA. T3 thyrotoxicosis. Thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. *JAMA*; 213:571-5, 1970.
26. Hollender CS, Mitsuma T, Nihei N, et al. Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. *Lancet*; 1:609-11, 1972.
27. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 27:225-47, 1998.
28. Furth ED, Rives K, Becker DV. Nonthyroidal action of propylthiouracil in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid man. *J Clin Endocrinol Metab*; 26:239-46, 1966.
29. Bayraktar M, Thiel Van HD. Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. *Hepato-Gastroenterolgy*; 44:1624-18, 1997.
30. Beaver DC, Pemberton J deJ. The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter. *Ann Intern Med*; 7:25-32, 1933.
31. Klion FM, Segal R, Schaffner F. The effect of altered thyroid function on the ultrastructure of the human liver. *Am J Med*; 50:317-24, 1971.
32. Chen FW. Liver function in thyrotoxicosis. *J Formosan Med Assoc*; 62:130-9, 1963.
33. Azizi F. Alfa-glutamyl transpeptidase levels in thyroid disease. *Arch Intern Med*; 142:79-81, 1982.
34. Askhar FS, Miller R, Smoak WM. Liver disease in hyperthyroidism. *South Med J*; 64:462-5, 1971.

35. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes and hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol*; 89:1071-6, 1994.
36. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med*; 90:164-8, 1979.
37. Adams PH, Jowsey J, Kelly PS. Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. *Q J Med*; 36:1-15, 1967.
38. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP. Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol*; 85:515-25, 1977.
39. Eisen MJ. Fulminant hepatitis during treatment with propylthiouracil. *N Engl J Med*; 249:814-6, 1953.
40. Peter SA. Propylthiouracil-associated hepatitis. *J Natl Med Assoc*; 83:75-7, 1991.
41. Weiss M, Hassin D, Bank H. Propylthiouracil-induced hepatic damage. *Arch Intern Med*; 140:1184-5, 1980.
42. Hanson JS. Propylthiouracil and hepatitis. Two cases and a review of the literature. *Arch Intern Med*; 144:994-6, 1984.
43. Limaye A, Ruffolo PR. Propylthiouracil-induced fatal hepatic necrosis. *Am J Gastroenterol*; 82:152-4, 1987.
44. Jonas MM, Eidson MS. Propylthiouracil hepatotoxicity: two pediatric cases and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 7:776-9, 1988.
45. Mihos AA, Holley P, Koff RS, Hirschowitz BI. Fulminant hepatitis and lymphocyte sensitization due to propylthiouracil. *Gastroenterology*; 70:770-4, 1976.

46. Garty BZ, Kauli R, Ben-Ari J, Lubin E, Nitzan M, Laron Z. Hepatitis associated with propylthiouracil treatment. *Drug Intell Clin Pharm*; 19:740-2, 1985.
47. Hayashida CY, Duarte AJ, Sato AE, Yamashiro-KanashiroEH. Neonatal hepatitis and lymphocyte sensitization by placental transfer of propylthiouracil. *J Endocrinol Invest*; 13:937-41, 1990.
48. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The Adverse Effect of Drugs and Other Chemicals on the Liver. New York: Appleton-Century-Crofts, s. 459-60, 1978.
49. Hunter AL, Neal RA. Inhibition of hepatic mixed-function oxidase activity in vitro and in vivo by various thiono-sulfur-containing compounds. *Biochem Pharmacol*; 24:2199-205, 1975.
50. Liaw FY, Huang JM, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen JT. Hepatic injury during propylthiourasil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Intern Med*; 118:424-8, 1993.
51. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*; 11:272-6, 1990.
52. Geubel AP, Pauwels S, Buchet JP, Dumont E, Dive C. Increased cytochrome p-450 dependent function in healthy HbsAg carriers. *Pharmacol Ther*; 33:193-6, 1987.
53. Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic liver disease. *Gastroenterology*;72:1348-53, 1977.
54. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. New York, Appleton-Century-Crofts,; 487-91, 1978.
55. Salata R, Klein I, Levey GS. Thyroid hormone homeostasis and the liver. *Semin Liver Dis*; 5:29-34, 1985.
56. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic diseases. *Am J Obstet Gynecol*, 158: 93-99, 1998.
57. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 52:1016-1020, 1985.
58. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 268:633-634, 1977.

59. Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*, 131:665-671, 1978.
60. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol*, 164:1270-1277, 1991.
61. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete partial molar pregnancy. *J Reprod Med*, 39:139-146, 1994.
62. Amir SM, Osthonondh R, Berkowitz RS, et al. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*, 150:723-728, 1984.
63. Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hancock BW, Newland ES, Berkowitz RS, eds. *Gestational trophoblastic disease* London: Chapman and Hall, 127-142, 1997.
64. Szulman AE, Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*, 59:597-602, 1982.
65. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol*, 66:677-681, 1985.
66. Tisne L, Barzelatto J, Stevenson C. Study of thyroid function during pregnancy and the postpartum period with radioactive iodine (Span). *Bol Soc Chil Obstet Ginecol*, 20: 246, 1955.
67. Desai RK, Norman RJ, Jialal I, et al. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 29: 583, 1988.
68. Galton VA, Ingbar SH, Jimenez-Fonseca J, et al. Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole. *J Clin Invest*, 50: 1345, 1971.
69. Hershman JM, Higgins HP. Hydatidiform mole: a cause of clinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 284:573, 1971.
70. Higgins HP, Hershman JM, Kenimer JG, et al. The thyrotoxicosis of hydatidiform mole. *Ann Intern Med*, 83 307, 1975.

71. Pekary AE, Jackson IMD, Goodwin TM, et al. Increased in vitro thyrotropic activity of partially sialated human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform moles of patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 76: 70, 1993.
72. Sanchez JC, Sanchez JE. Pathological case of the month. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:827, 1998.
73. Rajatanavin R, Chailurkit LO, Srisupandit S, et al. Trophoblastic hyperthyroidism: clinical and biochemical features of five cases. *Am J Med*, 85: 237.P.523, 1988.
74. Ginsberg J, Lewanczuk RZ, Honore LH. Hyperplacentosis: a novel cause of hyperthyroidism. *Thyroid*, 11: 393, 2001.
75. Nagataki S, Mizuno M, Sakamoto S, et al. Thyroid function in molar pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 44: 254, 1977.
76. Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP. The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 482, 1975.
77. Sowers JR, Hershman JM, Carlson HE, et al. Effect of human chorionic gonadotropin on thyroid function in euthyroid men. *J Clin Endocrinol Metab*, 47: 898, 1978.
78. Pekary AE, Azukizawa M, Hershman JM. Thyroidal responses to human chorionic gonadotropin in the chick and rat. *Horm Res* 7: 36, 1983.
79. Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* , 42: 1123, 1976.
80. Harada A, Hershman JM, Reed AW, et al. Comparisons of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*, 48: 793, 1979.
81. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, 18:404, 1997.

82. Azukizawa M, Kurtzman G, Pekary AE, et al. Comparison of the binding characteristics of bovine thyrotropin and human chorionic gonadotropin to thyroid plasma membranes. *Endocrinology*, 202:1880, 1977.
83. Yoshimura M, Hershman JM, Pang X-P, et al. Activation of the thyrotropin (TSH) receptor by human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone in Chinese hamster ovary cells expressing functional human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, 77: 1009, 1993.
84. Arturi F, Presta I, Scarpelli D, et al. Stimulation of iodide uptake by human chorionic gonadotropin in FRTL-5 cells: effects on sodium/iodide symporter gene and protein expression. *Eur J Endocrinol*, 147:655, 2002.
85. Yoshimura M, Pekary AE, Pang X-P, et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 78: 862, 1994.
86. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, 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*, 80: 473, 1995.
87. Hoermann R, Kubota K, Amir SM. Role of subunit sialic acid in hepatic binding, plasma survival rate, and in vivo thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*, 3: 41, 1993.
88. Cohen JD, Utiger RD. Metastatic choriocarcinoma associated with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 30: 423, 1970.
89. Cave WT Jr, Dunn JT. Choriocarcinoma with hyperthyroidism: probable identity of the thyrotropin with human chorionic gonadotropin. *Ann Intern Med*, 85: 60, 1976.
90. Tse KY, Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26: 357-70.
91. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011;104:1665-9.

92. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-34.
93. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27: 127–49.
94. Gartner R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21: 501–7.
95. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2008;112:244-50.
96. Sarinnapakorn V, Noppavetchwich P, Sunthorntepwarakul T, Deerochanawong C, Ngongamrut S. Abnormal liver function test in Graves' disease: a prospective study of comparison between the hyperthyroid state and the euthyroid state. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 11-6.
97. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T, Ohye H, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid* 2008;18: 283-7.

10. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Şanlıurfa'da tamamladım. Liseyi Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesinde okudum.1999 yılında başladığım Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2007 eylül ayında kazandığım YYÜ. Tıp Fakültesi iç hastalıkları bölümünde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evliyim. İngilizce bilmekteyim.