

İkinci Trimester Amniotik Sıvı Tiroid Hormon Düzeyleri ile Gestasyonel Hafta Arasındaki İlişki

Ahmet Kale¹, Nurten Akdeniz¹, Ebru Kale², Ahmet Yalınkaya¹, Murat Yayla¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum, ²Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır
²Haseki Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Amniosentez uygulanan gebelerin amnion mayilerindeki tiroid hormon düzeylerini ölçmek ve bu değerlerin gestasyonel hafta ile olan ilişkisini değerlendirmek.

Yöntem: Çalışmaya, Mayıs 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında prenatal tanı amacıyla, kliniğimizde amniosentez yapılan toplam 125 gebe dahil edildi. Tiroid hormon analizleri, 1ml amnion sıvısında, Roche E170 Modular analytics (Hitachi, Japan) cihazı ile, Roche marka ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler, istatistiksel olarak One-Way Anova testi kullanılarak karşılaştırıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı, 34.5 ± 5.6 (21-40) yıl idi. Amniosentez uygulanan olguların ortalama gebelik haftası, 17.88 ± 1.58 (16-20) olarak bulundu. Tüm hastaların amniosentez sonucu normal karyotip olarak tesbit edildi. Olguların amnion sıvısındaki total T4 ve serbest tiroksin (f T4) seviyeleri, gestasyonel hafta arttıkça progresif olarak artış gösterdi ($p < 0.001$). Buna karşılık total T4, serbest triiodotronin (f T4) ve TSH seviyeleri gestasyonel hafta ile birlikte progresif olarak artış göstermedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Amnion sıvısındaki tiroksin (T_v) hormonunun miktarının, T₄ ve TSH'a göre daha fazla olduğunu bulduk ve bu hormona olan ihtiyacın gebelik haftası arttıkça belirginleştiğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Tiroid hormon, amnion sıvısı, gestasyonel hafta.

The correlation of thyroid hormone levels and gestational weeks in amniotic fluid at second trimester

Objective: The purpose of this study was to determine thyroid hormone levels of amniotic fluid and correlate with gestational ages.

Methods: 125 pregnant women underwent amniocentesis procedure for prenatal diagnosis were included in study between May 2004 and May 2005. Thyroid hormone levels were analyzed with using Roche E170 Modular analytics (Hitachi, Japan) system. Statistical analyses were performed by using One-Way Anova test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of patients was 34.5 ± 5.6 (21-40) The mean gestational age of patients who underwent amniocentesis was 17.88 ± 1.58 (16-20) Karyotype analysis of all patients was normal. Amniotic fluid levels of total and free T4 increased progressively with gestational age ($p < 0.001$). Although total T3, free T3 and TSH levels did not increase with gestational age ($p > 0.05$).

Conclusion: The levels of thyroxine (T₄) hormone in amniotic fluid was higher than T₃ and TSH hormones. The need of thyroxine (T₄) hormone increased with gestational age.

Keywords: Thyroid hormone, amniotic fluid, gestational age.

Giriş

DNA ve RNA sentezi ile doku büyüme faktörlerinin sentezlerini hızlandıran tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Tiroid hormonları fetal dönemde dendritik ve aksonal büyüme, sinaptogenez, nöronal migrasyon, miyelinizasyon ve beyin differansiasyonundan sorumludur.¹

10 haftalık fetusda tiroid folikülleri ve T₄ sentezi tespit edilmiştir. Onuncu haftadan itibaren fetal serum TSH, T₄ ve Tirod bağlayıcı globulin seviyelerinde artış saptanmıştır. Total ve serbest T₄ seviyesi 36. haftada erişkin düzeylerine ulaşır. Doğumdan sonraki 24. saatte serum T₃ ve T₄ hormonları peak yapar.² Plasentada, T₃ ve T₄ 'ü inaktif metabolitlerine çeviren "tri iodoironin deiodinaz" aktivitesi yüksek olduğu için maternal TSH, T₃ ve T₄ çok düşük oranda fetusa geçer.³

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde prenatal tanı amacıyla amniosentez uygulanan gebelerin amnion mayilerindeki tiroid hormon düzeylerini ölçmek ve bu değerlerin gestasyonel hafta ile olan ilişkisini değerlendirmek.

Yöntem

Mayıs 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında prenatal tanı amacıyla kliniğimize refere edilen veya kliniğimizde takip edilip amniosentez önerilen, toplam 125 gebe çalışmaya dahil edildi. Amniosentez önerilen 16 – 20. haftalar arasındaki tüm gebeler, bu öneriyi kabul etti. Amniosentez öncesi, hem anne hem de baba adaylarına amniosentez onay formu doldurtularak imzalatıldı. Gebelik yaşı, Toshiba SSH-140A, 3,5 MHz konveks problu renkli doppler ultrasonografi cihazı kullanılarak, BPD (biparietal diameter) ve AC (abdominal circumference)

ölçümlerine göre yapıldı. Batın ve prob, povidine-iodine ile temizlendikten sonra ultrasonografi eşliğinde, transabdominal olarak amniosentez işlemi uygulandı. Ponksiyonlar, tek kullanımlık 20 ile 22 gauge arasında değişen spinal iğneler ile yapıldı. Tiroid hormon analizleri, sitogenetik analiz için gerekli olan amnion sıvısı alınmasından önceki ilk 2 ml'lik amnion sıvısında çalışıldı. Total T₃ ve T₄, serbest triiodotironin (f T₃), serbest tiroksin (f T₄) ve tiroid stimulan hormon (TSH) analizleri Roche E170 Modular analytics (Hitachi, Japan), Roche marka ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Amniosentez yapılan olgular, gebelik haftalarına göre beş gruba ayrıldı. Grup I; 16. gebelik haftası (n=25), grup II; 17. gebelik haftası (n=25), grup III; 18. gebelik haftası (n=25), grup IV; 19. gebelik haftası (n=25), grup V; 20. gebelik haftası (n=25). Gebelik sırasında, tiroid ya da sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm veriler bilgisayar programına kaydedildi ve bu çalışma prospektif olarak incelendi. İstatistiksel olarak veriler One-Way Anova testi kullanılarak karşılaştırıldı, p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Mayıs 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında Kadın-Doğum Kliniğimizde, prenatal tanı amacıyla amniosentez uygulanan 125 hastanın amnion sıvısında tiroid hormon analizleri yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı, 34.5 ± 5.6 yıl idi. Amniosentez uygulanan olguların ortalama gebelik haftası, 17.88 ± 1.58 olarak bulundu. 82 (%65.6) olguya pozitif triple test, 20 (%16) olguya ileri yaş, 18 (%14.4) olguya maternal anksiyete, 5 (%4) olguya da kötü obstetrik anamnez nedeni ile amniosentez işlemi uygulandı. Tüm hastaların amniosentez sonucu, normal karyotip olarak tesbit edildi.

Tablo 1. Amnion sıvısında gestasyonel hafta ile değişen tiroid hormon değerleri.

Tiroid Hormon Seviyeleri	16. hafta Grup 1	17. hafta Grup 2	18. hafta Grup 3	19. hafta Grup 4	20. hafta Grup 5	P*
Total T ₃ (ng/ml)	0,49±0,15	0,51±0,18	0,51±0,15	0,45±0,14	0,52±0,16	>0.05
Total T ₄ (ug/ml)	0,78±0,18	1,02±0,17	1,06±0,23	1,36±0,25	1,42±0,41	<0.001
Serbest T ₃ (ng/dl)	0,068±0,004	0,069±0,001	0,080±0,002	0,073±0,002	0,070±0,005	>0.05
Serbest T ₄ (ng/dl)	0,13±0,032	0,28±0,05	0,27±0,16	0,31±0,06	0,34±0,03	<0.001
(TSH) (uIU/ml)	0,42±0,15	0,38±0,1	0,37±0,15	0,36±0,13	0,43±0,14	>0.05

Olguların gestasyonel haftaya göre değişen total T₃ ve T₄, serbest triiodotronin (f T₃), serbest tiroksin (f T₄) ve tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Olguların amnion sıvısındaki total T₄ ve serbest tiroksin (f T₄) seviyeleri gestasyonel hafta artıkça progresif olarak artış gösterdi (p< 0.001) (Şekil 1). Buna karşılık total T₃, serbest triiodotronin (f T₃) ve TSH seviyeleri gestasyonel hafta ile birlikte progresif olarak artış göstermedi (Şekil 2, Şekil 3)(p>0.05).

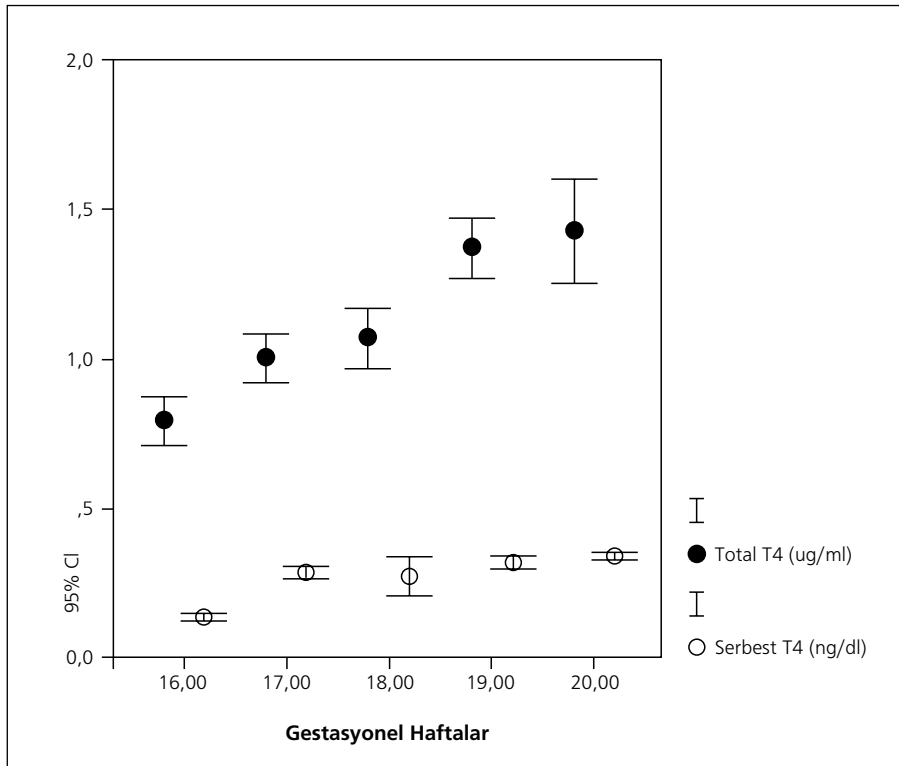
Tartışma

Klinik ve deneysel çalışmalar tiroid hormonlarının, erken fetal dönemde normal beyin gelişimi için esansiyel olduğunu ve olfaktor bulbusta, serebral korteksin subventrikuler zonunda, hipokampusta spesifik etkilere sahip olduğunu göstermiştir.^{1,4} Tiroid hormonları, mitokondrial enerji metabolizması üzerine kısa ve uzun dönem etkilere sahiptir.⁵ Fetal tiroid hormonları lipit dağılımını ve histolojik düzeyde kemik farklılaşmasını da etkiler.⁶

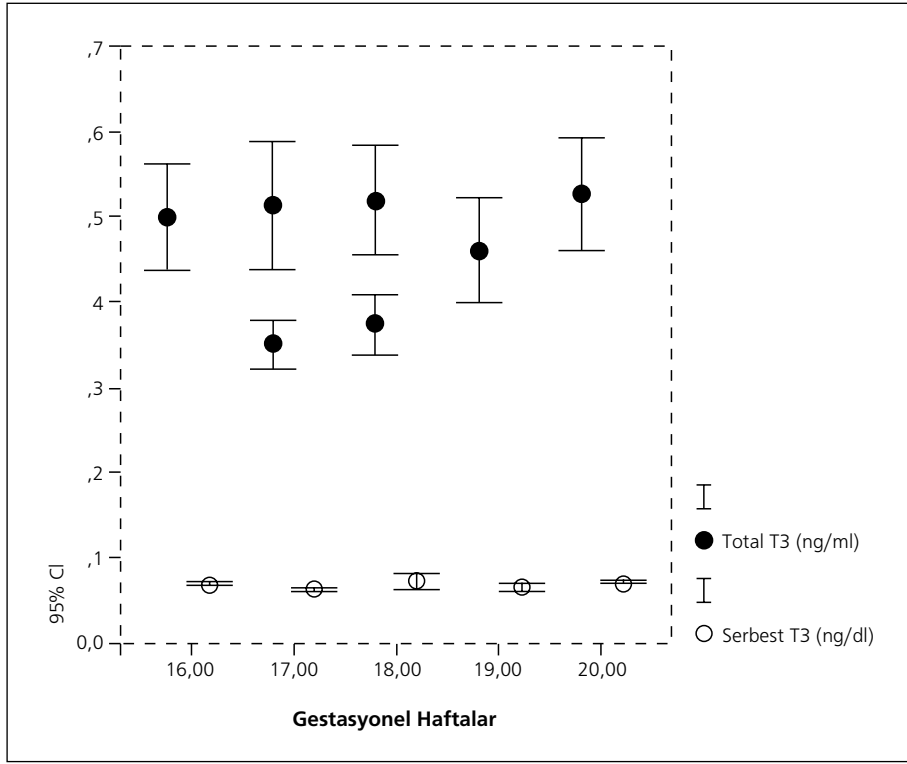
Rajatapiti ve ark⁷, 13. gestasyonel haftada, fetus akciğerinde, tiroid hormon reseptörlerinin varlığını saptamışlardır. Bu durum erken gestasyonel haftada tiroid hormonlarının fetal akciğer gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.

Fetal tiroid bezi 12. haftaya kadar fonksiyonel değildir. Fetus, ilk trimesterde anneden geçen tiroid hormonlarının etkisi altındadır.⁸ Pop ve ark⁹ yaptıkları çalışmada gebeliğin erken dönemlerindeki serbest T₄ seviyesinin, infantın doğumdan sonraki motor ve mental gelişimi için güçlü belirteçler olduğunu göstermişlerdir.

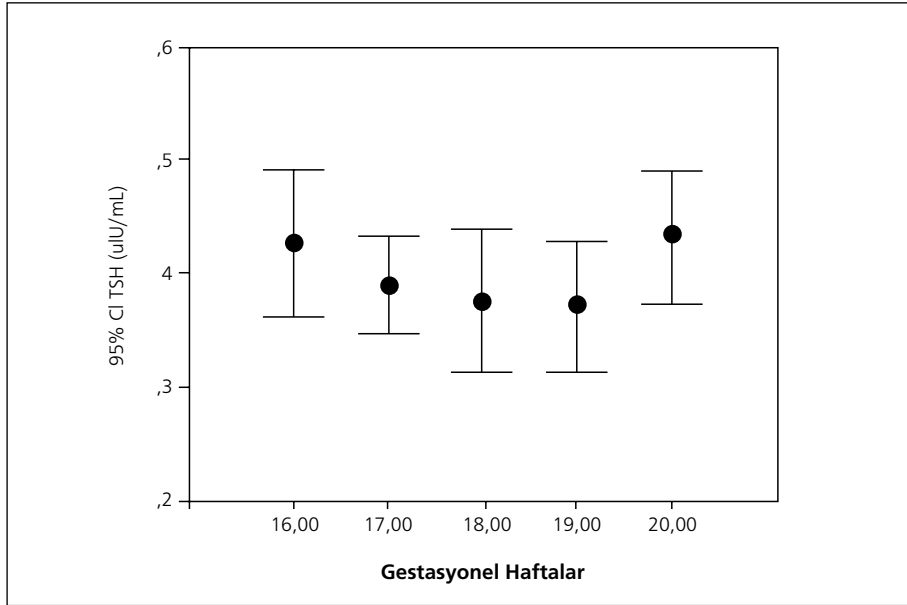
Fetal tiroid hormonları, vaginal doğum, doğumun ikinci evresinin uzaması, fetal umbilikal kordon dolanması, amnion sıvısının mekonyumla boyanması, forceps ve vakum uygulamaları gibi fetusun intrauterin strese maruz kaldığı durumlarda da yükselir.¹⁰⁻¹¹ Ward ve ark¹² annedeki kardiyak hastalık, preeklampsi, HIV enfeksiyonu ve diabetes mellitus'un fetal tiroid hormonlarının üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.



Şekil 1. Amnion sıvısındaki total T₄ ve serbest tiroksin (f T₄) seviyelerinin gestasyonel hafta artışı ile olan değişiklikleri.



Şekil 2. Amnion sıvısındaki total T3 ve serbest triiodotronin (f T3) seviyelerinin artan gestasyonel hafta ile olan değişiklikleri.



Şekil 3. Amnion sıvısındaki tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin artan gestasyonel hafta ile olan değişiklikleri.

Fetal serumda T₄, T₃ ve tiroid bağlayıcı globulin seviyeleri terme kadar artış gösterir. TSH, ser-

best T₄ ve serbest T₃ seviyeleri ikinci trimesterde pe-
ak yapar ve daha sonra terme kadar seviyeleri azal-

ma trendine girer. Son trimesterde fetal serumda serbest T₄, TSH seviyeleri maternal seviyelerden daha yüksek fakat total T₄ ve T₃ daha düşüktür. Fetal tiroid hormon metabolizmasında ikinci ve üçüncü trimester kritik geçiş dönemidir.¹³

Polk ve ark¹⁴ fetal serumdaki total T₄ ve serbest T₄ seviyelerinin gestasyonel hafta ilerledikçe arttığını buna karşılık serum T₃ seviyelerinin düşük değerlerde olduğunu göstermişlerdir. Klein ve ark¹⁵ fetal serum T₄, serbest T₄ ve tiroid bağlayıcı globulin seviyelerinin 26 ile 33. gestasyonel haftalar arasında belirgin artış gösterdiğini, 34. gestasyonel haftadan sonra bu parametrelerde gestasyonel hafta ile değişiklik olmadığını saptamışlardır. Sack ve ark yaptıkları çalışmada amniotik sıvı T₄ seviyelerinin 20 haftadan önce progresif olarak arttığını buna karşılık T₃ seviyelerinin progresif artış göstermediğini saptamışlardır.¹⁶

Çalışmamızda, olguların amnion sıvısındaki total T₄ ve serbest tiroksin (f T₄) seviyeleri 16 ile 20. gestasyonel haftalar arasında progresif olarak artış gösterdi (p< 0.001). Buna karşılık total T₃, serbest triiodotronin (f T₃) ve TSH seviyeleri gestasyonel hafta ile birlikte progresif olarak artış göstermedi (p>0.05). Fetal dönemde normal beyin gelişimi, fetal kemik ve akciğerin farklılaşması gibi tiroid hormonlarının etki gösterdiği olaylarda, tiroksin (T₄) hormonunun etkili olduğunu ve bu hormona olan ihtiyacın gebelik haftası arttıkça belirginleştiğini düşünüyoruz. T₃, serbest triiodotronin (f T₃) ve TSH seviyeleri de gestasyonel hafta ile birlikte paralel artış göstermese de, amnion sıvısında bulunmaları bu hormonlarında fetal gelişime katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-82.
2. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992; 2: 207-17.
3. Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983; 4: 131-49.
4. Hadj-Sahraoui N, Seugnet I, Ghorbel MT, Demeneix B. Hypothyroidism prolongs mitotic activity in the post-natal mouse brain. *Neurosci Lett* 2000; 280: 79-82.
5. Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G. Thyroid hormone action in mitochondria. *J Mol Endocrinol* 2001; 26: 67-77.
6. Geloso JP, Hemon P, Legrand J, Legrand C, Jost A. Some aspects of thyroid physiology during the perinatal period. *General and Comparative Endocrinology Gen Comp Endocrinol* 1986; 10: 191-7.
7. Rajatapiti P, Kester MH, de Krijger RR, Rottier R, Visser TJ, Tibboel D. Expression of glucocorticoid, retinoid, and thyroid hormone receptors during human lung development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4309-4314.
8. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.
9. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulmsa T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Volder HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 149-155.
10. Fukuda S. Correlation between function of the pituitary thyroid axis and metabolism of catecholamines by the fetus at delivery. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 331-338.
11. Chan LY, Leung TN, Lau TK. Influences of perinatal factors on cord blood thyroid-stimulating hormone level. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1014-8.
12. Ward LS, Kunii IS, de Barros Maciel RM. Thyroid-stimulating hormone levels in cord blood are not influenced by non-thyroidal mothers' diseases. *Sao Paulo Med J* 2000; 118:144-7.
13. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FL, Visser TJ. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4097-103.
14. Polk DH. Thyroid hormone metabolism during development. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 469-77.
15. Klein AH, Oddie TH, Parslow M, Foley TP Jr, Fisher DA. Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Hum Dev* 1982; 6: 321-30.
16. Sack J, Fisher DA, Hobel CJ, Lam R. Thyroxine in human amniotic fluid. *J Pediatr* 1975; 87: 364-8.