

İLK TRİMESTER MATERNAL TSH DÜZEYLERİNİN FETAL DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Mahir OLGUN¹

¹ Dr. Kahramanmaraş Necip Fazıl Kısakürek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi

ÖZET

Gebelikte annenin tiroid fonksiyonları, yenidoğan morbidite ve mortalitesine zemin hazırlayan ve doğum ağırlığını etkileyen faktörlerdendir. Bununla birlikte, normal aralıktaki maternal serum tiroid parametrelerindeki değişimin doğum ağırlığı üzerindeki etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu çalışmada ilk trimesterde annenin TSH değerlerinin fetal doğum ağırlığı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız Ağustos 2020 ile Temmuz 2021 yılları arasında kliniğimize başvuran gebelerde yapılmıştır. Gebeliğin 6 ila 13^{6/7}. haftaları arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvurup rutin kontrollerinde TSH seviyeleri bakılan gebeler çalışmaya dahil edildi. TSH seviyeleri için 4.0mU/l eşik değer olarak kabul edilerek hastalar TSH düzeyi <4.0mU/l ve \geq 4.0mU/l olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ilk trimester TSH değerleri değerlendirilip yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arası veriler karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan gebeler TSH düzeylerine göre iki grupta değerlendirildi. Birinci grupta TSH düzeyi < 4,0 mU/l olan 113 hasta ikinci grupta TSH \geq 4,0 mU/l olan 87 hasta vardı. Miadından sonraki gebelikler grup 2'de grup 1' e göre anlamlı olarak daha sıkı. Doğum ağırlığı ile 4000 gr'ın üzerindeki doğum ağırlığı açısından değerlendirildiğinde grup 2' deki bebekler ile grup 1'deki bebekler arasında grup 2 lehine anlamlı fark vardı.

Çalışmamızda İlk trimester TSH düzeylerinin fetal doğum ağırlığı ile korele olduğu görölmüőtür.

Anahtar kelimeler:

Fetal doğum ağırlığı, tiroid fonksiyon testleri, makrozomi

İLK TRİMESTER MATERNAL TSH DÜZEYLERİNİN FETAL DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

GİRİŞ

Tiroid hormonu, insan vücudunun tüm dokularında metabolizmayı uyarır ve bir fetüsün normal büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Doğum öncesi yaşamda, tiroid hormonları fetal büyüme ve gelişme, özellikle nörogelişim için kritik öneme sahiptir. Fetal tiroid hormon mevcudiyeti tamamen erken gebelik sırasında maternal tiroid hormonlarının plasental transferine bağlıdır. Dengesiz tiroid fonksiyonu gebelik sonuçlarını etkiler ve fetüsü olumsuz etkiler.

Tiroid hastalıkları gebelikte en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir [1]. Tiroid hormonları maternal ve fetal fizyolojide önemli bir role sahiptir [1]. Artan B-HCG, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerini uyarır, bu da tiroid hormonunun artmasına ve TSH'nin baskılanmasına neden olur. Sağlıklı gebe kadınların yaklaşık %15'inde ilk trimesterde TSH düzeyleri 0.4 mU/L'nin altındadır. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), sonuçta daha yüksek toplam T3 ve T4 seviyelerine yol açan yüksek östrojen seviyelerine ikincil olarak artar. Bu artış ileri derecede iyot ihtiyacına yol açar [2]. Bu önemli değişiklikler maternal fizyoloji, gebelik sırasında değişen tiroid fonksiyon testlerinden sorumludur ve trimestere özgü eşik değerlerin olmasının bir nedenidir [2].

Hipertiroidizmin en sık nedeni olan Graves hastalığı, hamile kadınların %0,1-0,4'ünü etkiler [1]. Hashimoto tiroiditi ve iyot eksikliği gebelikte hipotiroidizmin en sık nedenleridir [1]. Hipotiroidizm, gözden kaçırıldığında olumsuz maternal ve fetal sonuçlara neden olabilen, kolayca tedavi edilebilen bir durumdur. Tiroid rezervi zayıf olan kadınlarda gebelik sırasında klinik veya subklinik hipotiroidizm gelişme eğilimindedir [1].

Düşük, erken doğum, anemi, daha yüksek sezaryen oranı, plasenta dekolmanı, hipertansiyon ve preeklampsi gibi maternal komplikasyonlar bozulmuş tiroid fonksiyonu ile daha sık görülür. Fetal olumsuz sonuçlar erken doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite, daha yüksek yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışları, solunum problemleri ve nörolojik-bilişsel işlev bozukluğudur [3].

Yeterli maternal tiroid hormonu, fetal büyüme ve gelişme için gereklidir. Maternal aşırı hiper ve hipotiroidizmin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir [4]. Hipotiroidizm, son çalışmaların sonuçlarına göre gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve makrozomi riskidir [5,6]. Olumsuz gebelik sonuçları riski taşıyan kadınları belirlemek ve erken tedaviye başlayabilmek için uygun tarama stratejilerini uygulamak önemlidir.

Bu çalışmada sağlıklı gebelerde birinci trimester TSH düzeyi ile fetal doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçladık.

Metod

Çalışmamız Ağustos 2020 ile Temmuz 2021 yılları arasında Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir hastanesi kadın doğum polikliniklerine başvuran gebelerde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin ilk trimester TSH değerleri değerlendirilip yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

Çoğul gebeliği olan, akut veya kronik hastalığı olan, bilinen herhangi bir tiroid hastalığı olan, herhangi bir otoimmün hastalığı olan, diabetes mellitus (DM), önceki gebelik GDM ve makrozomi öyküsü ($\geq 4000\text{g}$) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gebeliğin 6 ila 13^{6/7}. haftaları arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvurup rutin kontrollerinde TSH seviyeleri bakılan gebeler çalışmaya dahil edildi. TSH seviyeleri için 4.0mU/l eşik değer olarak kabul edilerek hastalar TSH düzeyi $<4.0\text{mU/l}$ ve $\geq 4.0\text{mU/l}$ olmak üzere iki gruba

ayrıldı. Yaş, gravidite, parite, gibi demografik veriler ve yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak alındı. Gruplar arası veriler karşılaştırıldı.

İstatistiksel sonuçların belirlenmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 19.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Normal dağılan değerler için Student t-testi kullanıldı ve sürekli değişkenler ortalama±SS olarak ifade edildi. Normal dağılmayan değerler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Veriler medyan, ortalama ve maksimum olarak ifade edildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki değişken arasındaki ilişkinin gücünü ölçmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. ±

Bulgular

Çalışmamıza Ağustos 2020 ile Temmuz 2021 yılları arasında kliniğime başvuran 210 gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan gebeler TSH düzeylerine göre iki grupta değerlendirildi. Birinci grupta TSH düzeyi $< 4,0$ mU/l olan 113 hasta ikinci grupta TSH $\geq 4,0$ mU/l olan 87 hasta vardı. Gruplar arasında ortalama yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı ve doğumda gebelik haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (tablo1). Miad aşımı olan gebelikler grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha sıklıkla ($p<0.001$). Hem Doğum ağırlığı açısından hem de 4000 gr'ın üzerinde doğan bebek sıklığı açısından değerlendirildiğinde grup 2'deki bebekler ile grup 1'deki bebekler arasında grup 2 lehine anlamlı fark vardı (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo 1. Demografik veriler ve gebelik sonuçları

	Grup 1 TSH < 4,0 mU/l	Grup 2 TSH ≥ 4,0 mU/l	P değeri
Yaş (ortalama)	26 (18-41)	26 (18-42)	0.104
Gebelik (ortalama)	2 (1-5)	2 (1-5)	0.09
Doğum (ortalama)	1 (0-4)	1 (0-4)	0.117
Doğumda gebelik haftası	38 (37-41)	38 (37-41)	0.071
Miad aşımı olan gebe sayısı	2	5	<0.001*
Doğum ağırlığı (ortalama)	3210 ± 317	3470 ± 420	<0.001*
Doğum ağırlığı > 4000 gr	3	5	<0.001*

*p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tartışma

Hamilelik sırasında tiroid hormonları metabolizmayı düzenler, fetüsün farklılaşmasını ve büyümesini uyarır ve nörobilişsel gelişimi etkiler. Fetüs, gebeliğin ortasından itibaren küçük miktarlarda tiroid hormonu salgılamaya başlamasına rağmen, anne tarafından salgılanan tiroid hormonları birinci trimesterden itibaren fetal dolaşıma katılarak fetüs gelişimi üzerine etki etmektedir [7]. Gebeliğin ilk üç ayında maternal tiroid hormonlarının yükselmesi, normal (nörolojik) gelişimi sağlamak için kritik kabul edilmektedir [8].

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde yüksek maternal TSH düzeyleri ile fetüs doğum ağırlığı arasında ki ilişkiyi göstermiştir. Bulgularımıza göre, annenin birinci trimester TSH'si yükselmiş doğum ağırlığı ile pozitif olarak ilişkiliydi. Korevaar ve arkadaşları tarafından maternal tiroid hormon düzeyinin fetal büyüme üzerine etkisi olduğu belirtilmiştir [8]. Bizim çalışmamızda da TSH ≥ 4,0 mU/l olan hastalarda ortalama doğum ağırlığının yüksek

olduğu, 4000 gr üzerinde doğan fetüs sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu ve miad aşımı gebeliklerin yüksek olduğu gözükmetedir. Medici ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup maternal TSH düzeylerinde artışın fetal doğum ağırlığı ile korele olduğunu belirtmişlerdir [9].

Yapılan bir çalışmada sT3'ün fetal gelişim üzerine etkisi olduğu ancak sT4'ün ve TSH'nın fetal gelişim üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir [10]. Ancak bu çalışma fetal kord kanından bakılan değerler üzerinden yapılmıştır. Maternal TSH'nın plasental bariyeri geçişi oldukça az olması nedeniyle böyle bir sonuca varılmış olabilir. Bizim çalışmamızda yüksek maternal TSH düzeylerinin fetusa etkisi aşıkardır çünkü bu TSH değerini yükselten sT3 ve sT4 düzeylerinin düşük olmasıdır ve fetusa yetersiz sT3, sT4 geçişi sonucu çalışmamızdaki fetüsler etkilenmiş olabilir.

Fetal büyüme ile tiroid hormonları arasındaki ilişki birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Forhead ve ark. fetal büyüme ile tiroid hormonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [11]. Fetüsün normal büyüme ve gelişmesinin, olgunlaşmasının ve yenidoğanın doğuma adaptasyonunun ve fetal kütle artışının tiroid hormonlarından etkilendiğini vurgulamışlardır. Ayrıca tiroid hormonlarının büyüme faktörleri ve katekolaminler üzerindeki düzenleyici etkilerine dikkat çekmişlerdir. Bu hormonların biyoaktivitesi ve etkinliği tiroid hormonlarından olumlu etkilenir. Büyüme faktörleri ve katekolaminler, fetüs için intrauterin anabolik veya katabolik süreçleri indükler. Forhead ve ark. fetüs için katabolik fazı aktive ederek aşırı tiroid hormonu maruziyeti ile fetal büyüme geriliği arasındaki ilişkiyi de açıklar [11]. Anselmo ve ark. fetal tiroid hormonu reseptörü beta direnci nedeniyle aşırı tiroid hormonlarına (bastırılmış tirootropin olmadan yüksek serum serbest tiroksin ve triiyodotironin konsantrasyonu) maruz kalan fetüslerde büyüme geriliği gelişeceğini gösteren bir çalışma sunmuştur [12]. Başka bir olası mekanizma, tiroid hormonunun annenin glikoz seviyelerini değiştirmesi ve bunun da fetüsü etkilemesidir. Ross ve ark. düşük tiroid hormonlarının insülin

direnci ile ilişkili olduğunu belirlemiştir [13]. Artan anne glikoz seviyeleri, fetüs için anabolik süreci ve kilo alımını indükleyecektir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur; retrospektif olması, demografik verilerin eksik olması, hastaların vücut kütle indekslerine ulaşamaması ve küçük bir hasta grubunda olması.

Çalışmamızda İlk trimester TSH düzeylerinin fetal doğum ağırlığı ile korele olduğu görülmüş ve tiroid hormonlarının fetal büyüme ve gelişmedeki önemi vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Singh S, Sandhu S. yroid disease and pregnancy. Treasure Island (FL): StatPearls; 2020.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Tyroid*. 2017;27(3):315–89. doi:10.1089/thy.2016.0457.
3. Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):769. doi:10.1186/s12884-020-03448-z.
4. Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, Bliddal S, Carty DM, Meems M, Vaidya B, Chen L, Knight BA, Ghafoor F, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):501–10. doi:10.1016/S2213-8587(20)30061-9.
5. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(2):171–5. doi:10.1016/j.tjog.2016.02.004.
6. Vrijkotte TG, Hruvey EJ, Twickler MB. Early maternal thyroid function during gestation is associated with fetal growth, particularly in male newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1059–66. doi:10.1210/jc.2016-3452.
7. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. 1989. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 321(1):13-162733742. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#) Morreale de Escobar G,

Obregon MJ, Escobar del Rey F. 2004. Role of thyroid hormone during early brain development. **Eur J Endocrinol** 151(suppl 3):U25-U3715554884. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

8. Korevaar TI, Chaker L, Jaddoe VW, Visser TJ, Medici M, Peeters RP. 2016. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function. **J Clin Endocrinol Metab** 101(1):206-21326583586. [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

9. Marco Medici, Sarah Timmermans, Willy Visser, Sabine M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama, Vincent W. W. Jaddoe, Albert Hofman, Herbert Hooijkaas, Yolanda B. de Rijke, Henning Tiemeier, Jacoba J. Bongers-Schokking, Theo J. Visser, Robin P. Peeters, Eric A. P. Steegers, Maternal Thyroid Hormone Parameters during Early Pregnancy and Birth Weight: The Generation R Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 98, Issue 1, 1 January 2013, Pages 59–66, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2420>

10. Beverley M. Shields, Beatrice A. Knight, Anita Hill, Andrew T. Hattersley, Bijay Vaidya, Fetal Thyroid Hormone Level at Birth Is Associated with Fetal Growth, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 6, 1 June 2011, Pages E934–E938, <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2814>

11. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol*. 2014;221(3):R87–103. doi:10.1530/JOE-14-0025.

12. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refeto S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA*. 2004;292(6):691–5. doi:10.1001/jama.292.6.691.

13. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wol enbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):491–6. doi:10.1210/jc.2006-1718.