

# TIROİD HORMONLARI ve FETOPLASENTER ÜNİTE İLİŞKİSİ

Prof.Dr.Sermet Sađol  
EÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

# TIROİD HORMONLARI ve FETOPLASENTER ÜNİTE İLİŞKİSİ

## Hipotiroidi/Hipotiroksinemi

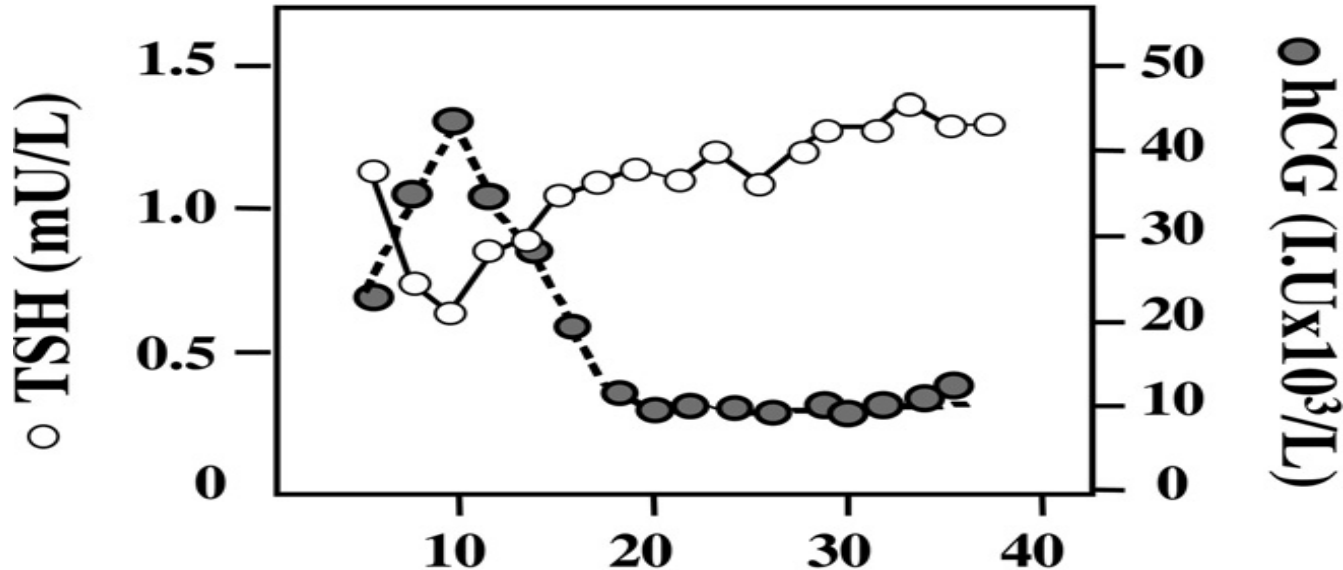
- Plasental abruption
- Preterm doğum
- Sezaryen
- İUGR
- İrreversibl fetal beyin hasarı
  - Mental retardasyon
  - Dikkat azlığı
  - Hiperaktivite hastalıkları
  - Otizm

## Ciddi hipertiroidi

- Klab yetmezliği
- Preeklampsi
- Abort
- İUMF
- Erken doğum
- İUGR
- Fetal tiroid hiper/hipo fonksiyon ( TSHRabs)
- Antitiroid kullanımı
  - Fetal guatr
  - Düşük IQ
- Neonatal tirotoksikoz

# Tiroid Hormonları

- Dolaşıma salınan hormonunun önemli bir kısmı T4 ( T4/T3; 4:1 ).
- Plazma, T3 ve T4"ün % 99"u hormon bağlayıcı proteinlere bağlıdır.
- Serbest formu hücre içi giriş için uygundur.
- T4 aktif formu T3"e dönüşür.
- Gebeliğin etkileri
  - Östrojen, HCG, globulin sentezi, renal klirens değişiklikleri...
  - 10,000 IU/L hCG artışında, TSH 0.1 mU/L azalır.

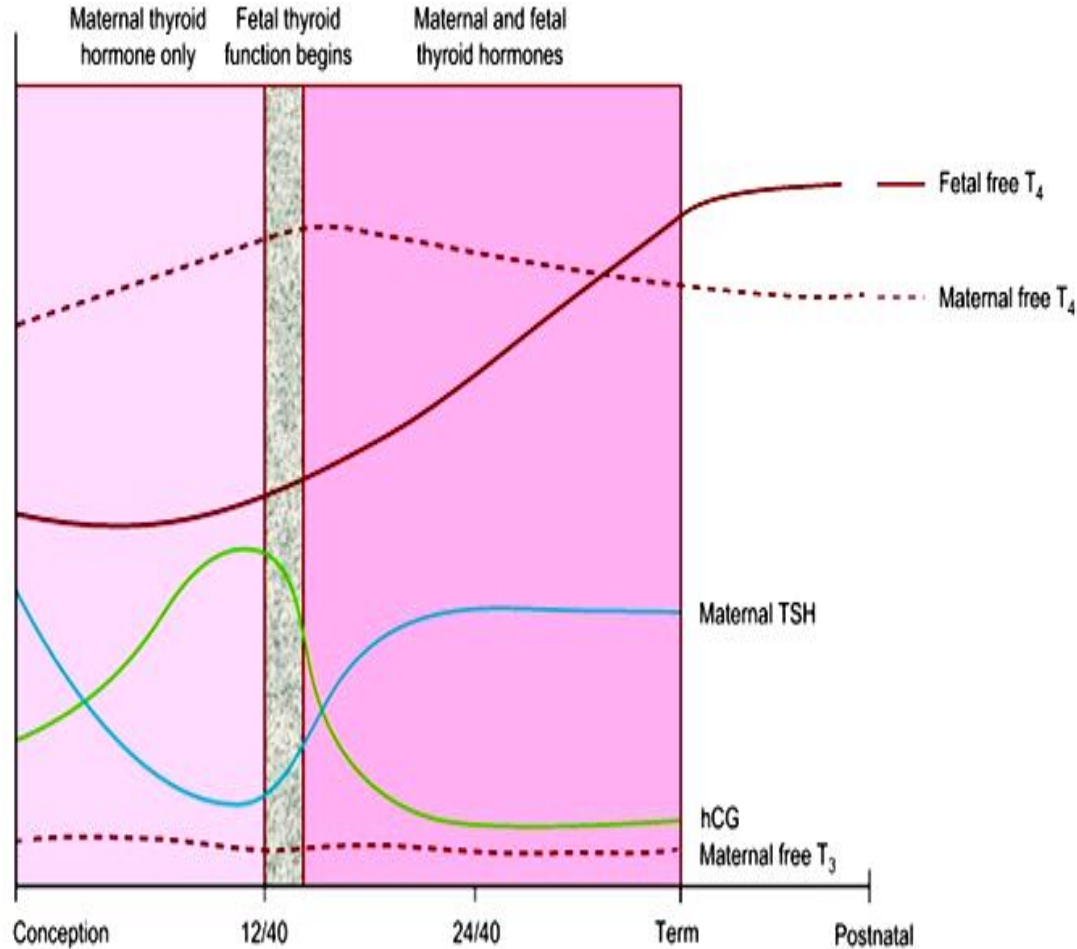


# Tiroid Hormonları

- FT4 hızla artarken TBG artışı haftalar sonra gerçekleşir.
- FT4 artışı iyot ihtiyacını % 50 arttırır. (250micgr/gün)

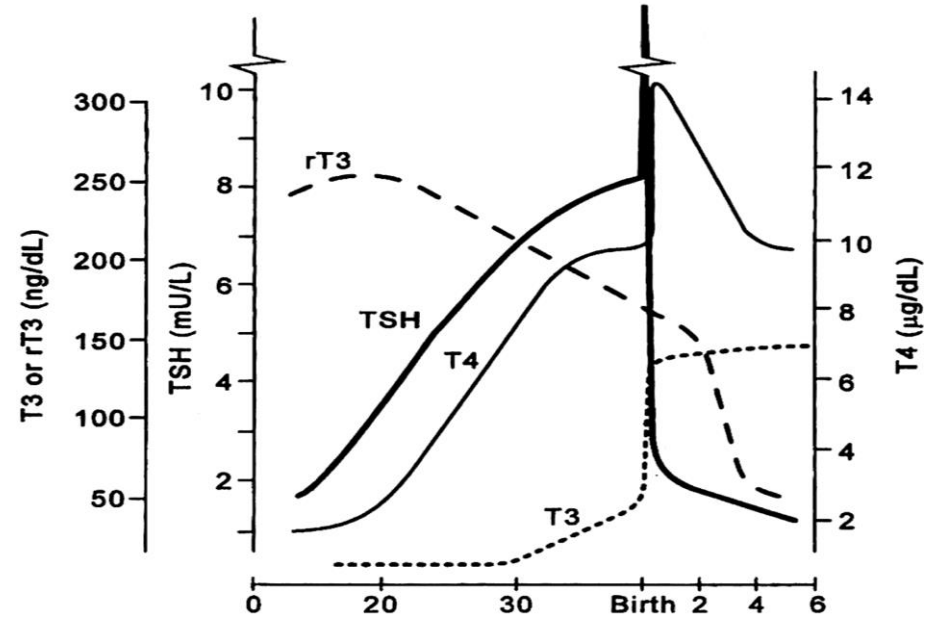
## İyot alımı yetersiz ise;

- T4 yerine daha az iyot gerektiren T3 sentezi artar.
- Sonuç olarak maternal dolaşımdaki T4 ve FT4 azalır.
- T3 ve FT3 seviyesi aynı kalır hatta artabilir.
  - Dolaşımdaki TSH artışını engeller.
- Anne ötiroid olmasına karşın fetus hipotiroidik olabilir.



# Fetal Tiroid Hormonları

- Fetusta gelişen ilk endokrin gland.
  - Fertilizasyondan 24 gün sonra başlar.
- Tiroid folikül gelişimi ve özellikle aktif olarak iyot tutulumu 11.haftadan sonra gerçekleşir.
- Tiroid hormon sekresyonu 18.gebelik haftasından sonra başlar. (Hipofiz portal dolaşımın tamamlanması, TRH/TSH sekresyonu)
- 6-7.hf çölemik ve amniotik kavitede maternal kaynaklı total /serbet T4/T3 saptanmıştır. Maternal düzeyin %50"si seviyesinde.
- Fetal tiroid hormon sentezi ve sekresyonu başlayıncaya kadar fetal T4 maternal kaynaklıdır ve seviyesi maternal kan seviyesi ile yakın ilişkilidir.



# Fetal Tiroid Hormonları

- Plasenta hücre bariyeri tiroid hormon geçişini kontrol eder;

- **Plasental tiroid hormon transporter,**

- Monocarboxylate transporter (MCT) 8 ve 10
- L amino acid transporter (LAT 1 / 2)
- Organic anion transporting polypeptides (OATP)

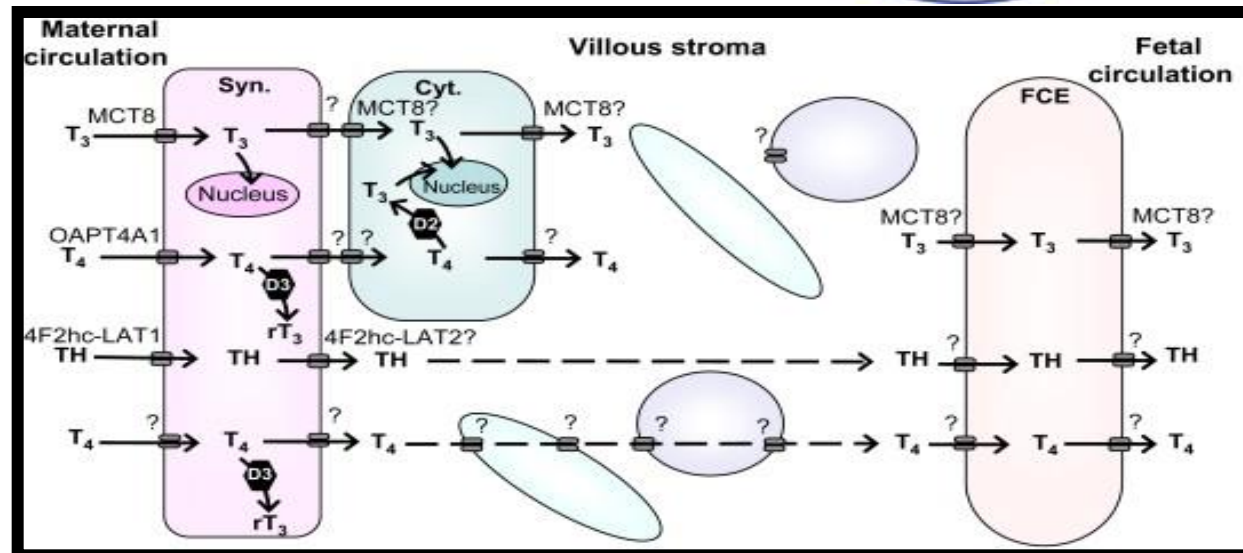
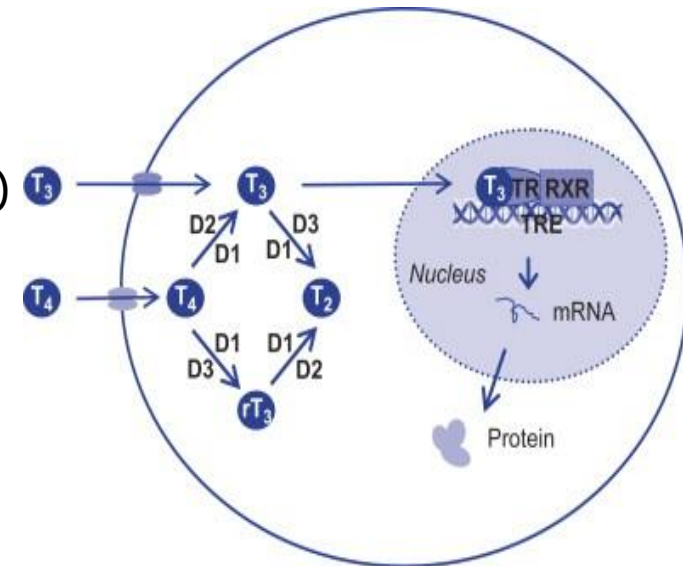
- **Tiroid hormon bağlayıcı protein,**

- **iyodotironin deiyodinaz,**

- D2 (T4'ü T3 çevirir )
- D3 ( T4 ve T3 inaktive eder)
- D3 / D2 aktivite oranı 200/1 dir.

- **Sulfotransferaz,**

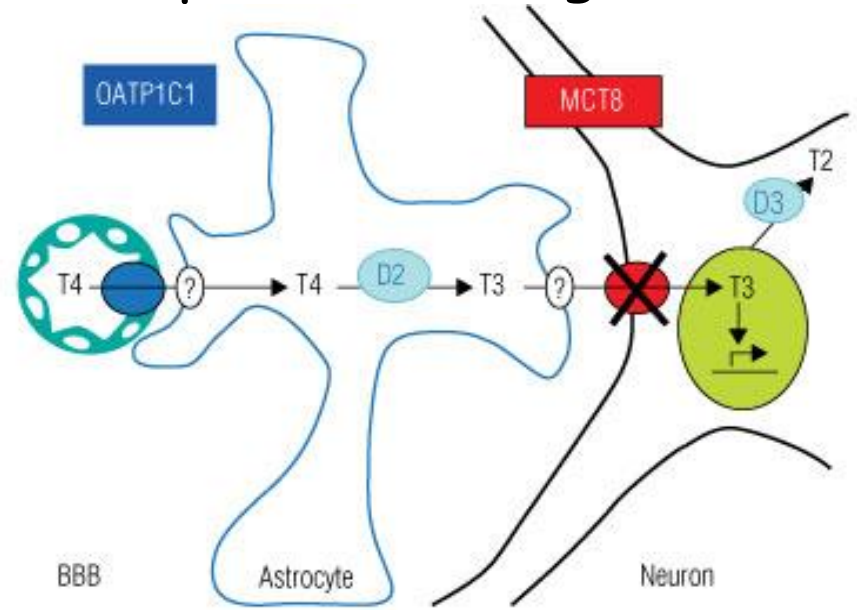
- **Sulfataz.**



# Fetal Tiroid Hormonları

- Fetal total T4 konsantrasyonu T3'den 10 kat fazladır.
- T3 hücre çekirdeğinde özgün reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.

- Hormon konsantrasyonu
- Transport proteinleri
- Deiodinaz aktivitesi
- T reseptörleri/genler



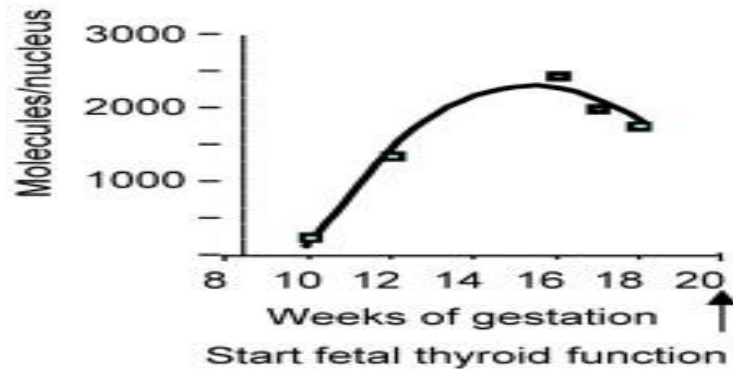
## • T3;

- İlk trimester trofoblastik hücrelerde proliferasyon, invazyon ve epidermal büyüme faktörü sentezini uyarır.
- Ekstravillöz trofoblastlarda apoptosisi baskılar, Fas ve Fas-ligand ekspresyonunun down regüle eder.

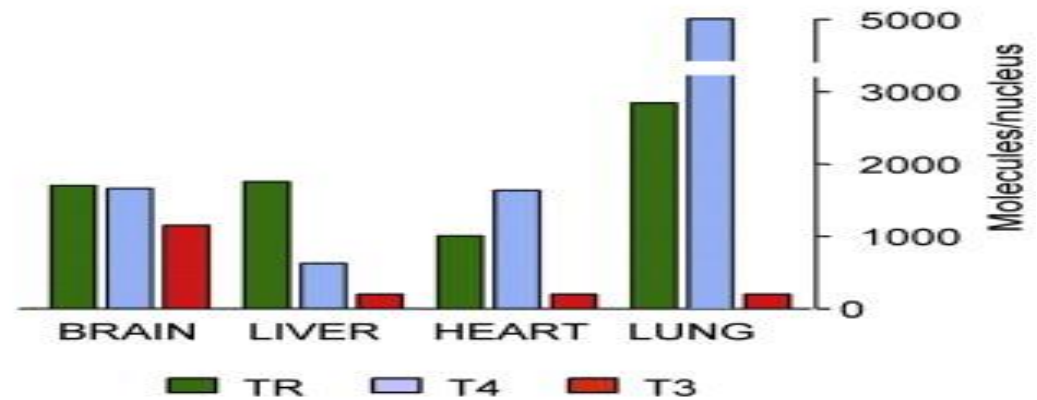
# Fetal Tiroid Hormonları ve SSS

- Etkin form; % 80'ni T4 kaynaklı T3.
- T3 seviyesi;
  - 13-20 gebelik haftalarında serebral kortekste artarken ,
  - Serebellum, orta beyin, bazal ganglia, beyin sapı, spinal kord, hippokampus bölgelerindeki artış gebeliğin ikinci yarısında gerçekleşir.

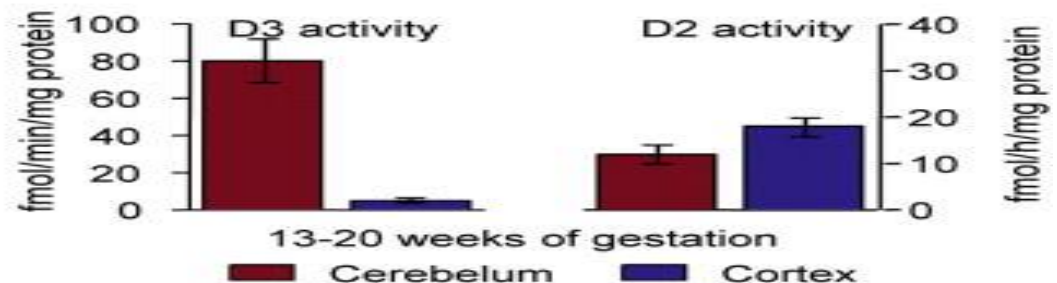
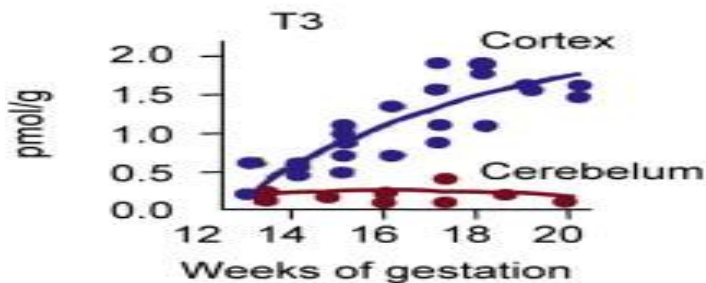
**A: TR in brain**



**B: TR, T4 and T3 in 18-week tissues**

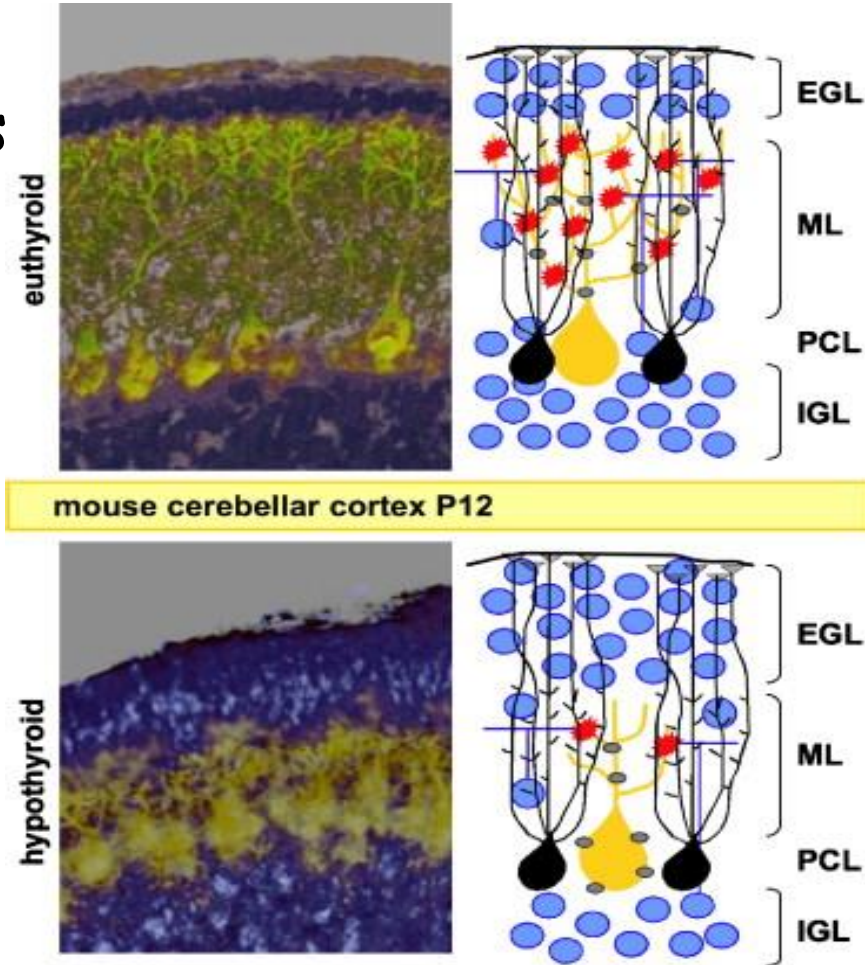


**C: T3 concentration and deiodinase activity**

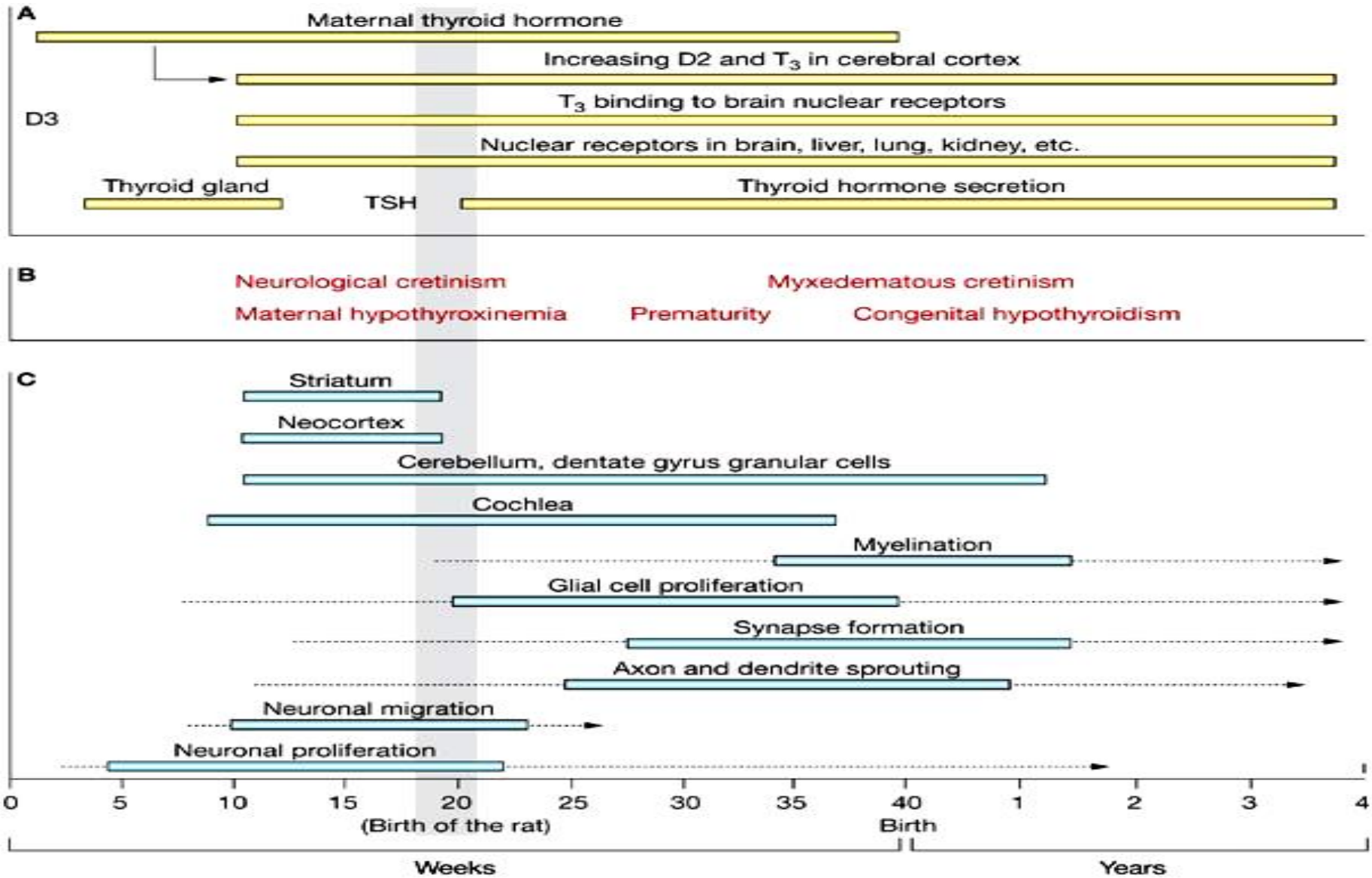


# Tiroid Hormonlarına Bağımlı SSS Gelişimi

- **1. dönem ( 0 - 19 hf);**  
serebral korteks, hippocampus ve medial ganglionik eminence alanlarında nöron proliferasyonu ve migrasyonu.
- **2.dönem ( 20-40 hf) ;**  
nörogenezis, nöron migrasyonu, axonal büyüme, dendritik dallanma ve sinaptogenezis, glial hücre farklılaşma ve migrasyonu, miyelinizasyonun başlaması.



# Tiroksine Bağımlı Fetal Nörolojik Gelişim



# Feto/Plasenter Ünitelerde Hasar Oluşturabilecek

## Hipo-Hipertiroidi/Hipotiroksinemi Düzeyi ?

### Kadında Tiroid Hormon Değerleri

- %2.5 - %97.5 (Advia, immulite )
  - FT4: pmol/L = ng/dL x12.87

Clinical Condition	FT4 Range (ng/dL)	FT4 Range (pmol/L)
Euthyroid	0.89 -1.76	11.5 -22.7
Hypothyroid	less than 0.89	less than 11.5
Hyperthyroid	greater than 1.76	greater than 22.7

**IMMULITE Third Generation TSH (LKTS)**

Trimester	n	Median	Central 95%
1, 2, 3	144	1.1 µIU/mL	0.2 – 3.5 µIU/mL

**IMMULITE Free T4 (LKF4)**

Trimester	n	Median	Central 95%
1	38	1.25 ng/dL 16.1 pmol/L	0.86 – 1.87 ng/dL 11.1 – 24.1 pmol/L
2, 3	105	1.08 ng/dL 13.9 pmol/L	0.64 – 1.92 ng/dL 8.2 – 24.7 pmol/L

# Gebelik Haftasına Özgü Tiroid Hormon Değerleri

European Journal of Endocrinology (2007) 157 509–514

ISSN 0804-4643

## CLINICAL STUDY

### Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals

Rt Stricker, M Echenard, R Eberhart, M-C Chevailler, V Perez, F A Quinn<sup>1</sup> and Rn Stricker

DIANALAB SA, 6 rue de la Colline, Genève, 1205 Switzerland and <sup>1</sup>Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois 60064 USA

**Table 1** Gestational age-specific reference intervals for thyroid hormones in women without thyroid autoimmunity.

Gestational age (weeks)	N	Mean	Median	2.5th	97.5th
TSH (mIU/l)					
<b>First trimester (&lt;6–12)</b>	<b>783</b>	<b>0.8666</b>	<b>1.0402</b>	<b>0.0878</b>	<b>2.8293</b>
≤6	208	1.1946	1.2401	0.4454	3.2345
>6–12	575	0.7716	0.9467	0.0687	2.8171
<b>Second trimester (&gt;12–24)</b>	<b>528</b>	<b>0.9358</b>	<b>1.0214</b>	<b>0.1998</b>	<b>2.7915</b>
>12–18	335	0.8558	0.9676	0.0932	2.5132
>18–24	193	1.0930	1.1387	0.3319	2.8876
<b>Third trimester (&gt;24 to term)</b>	<b>501</b>	<b>1.1138</b>	<b>1.1390</b>	<b>0.3070</b>	<b>2.9028</b>
>24–30	186	1.0780	1.1058	0.3076	2.7541
>30–36	203	1.0841	1.1018	0.3154	2.9374
>36 to term	112	1.2349	1.3720	0.3327	2.8907

Manufacturer's non-pregnant reference interval is 0.35–4.94 mIU/l

Abbott ARCHITECT i2000SR Analyzer

# Gebelik Haftasına Özgü Tiroid Hormon Değerleri

**Table 1** Gestational age-specific reference intervals for thyroid hormones in women without thyroid autoimmunity.

Gestational age (weeks)	N	Mean	Median	2.5th	97.5th
<b>Free T<sub>4</sub> (pmol/l)</b>					
<b>First trimester (&lt;6–12)</b>	<b>783</b>	<b>13.96</b>	<b>13.79</b>	<b>10.53</b>	<b>18.28</b>
≤6	208	13.68	13.71	10.62	17.36
6–12	575	14.06	13.86	10.48	18.49
<b>Second trimester (&gt;12–24)</b>	<b>528</b>	<b>12.29</b>	<b>12.17</b>	<b>9.53</b>	<b>15.68</b>
>12–18	335	12.70	12.61	10.01	16.09
>18–24	193	11.59	11.55	9.40	14.06
<b>Third trimester (&gt;24 to term)</b>	<b>501</b>	<b>11.19</b>	<b>11.08</b>	<b>8.63</b>	<b>13.61</b>
>24–30	186	11.43	11.45	9.25	13.65
>30–36	203	11.01	10.77	8.50	13.54
>36 to term	112	11.11	10.94	9.26	13.61
<u>Manufacturer's non-pregnant reference interval is 9.01–19.05 pmol/l</u>					
<b>Free T<sub>3</sub> (pmol/l)</b>					
<b>First trimester (&lt;6–12)</b>	<b>783</b>	<b>4.73</b>	<b>4.67</b>	<b>3.52</b>	<b>6.22</b>
≤6	208	4.63	4.55	3.54	5.90
>6–12	575	4.77	4.69	3.52	6.26
<b>Second trimester (&gt;12–24)</b>	<b>528</b>	<b>4.52</b>	<b>4.47</b>	<b>3.41</b>	<b>5.78</b>
>12–18	335	4.60	4.52	3.63	5.92
>18–24	193	4.38	4.30	3.22	5.64
<b>Third trimester (&gt;24 to term)</b>	<b>501</b>	<b>4.30</b>	<b>4.27</b>	<b>3.33</b>	<b>5.59</b>
>24–30	186	4.30	4.23	3.35	5.54
>30–36	203	4.35	4.31	3.35	5.64
36 to term	112	4.23	4.23	3.30	5.43
<u>Manufacturer's non-pregnant reference interval is 2.63–5.70 pmol/l</u>					

# Tirid Fonksiyon Testleri ile Hatalı Değerlendirme Oranları

**Table 2** Potential for misclassification of thyroid function tests in pregnant women if non-pregnant reference intervals are used.

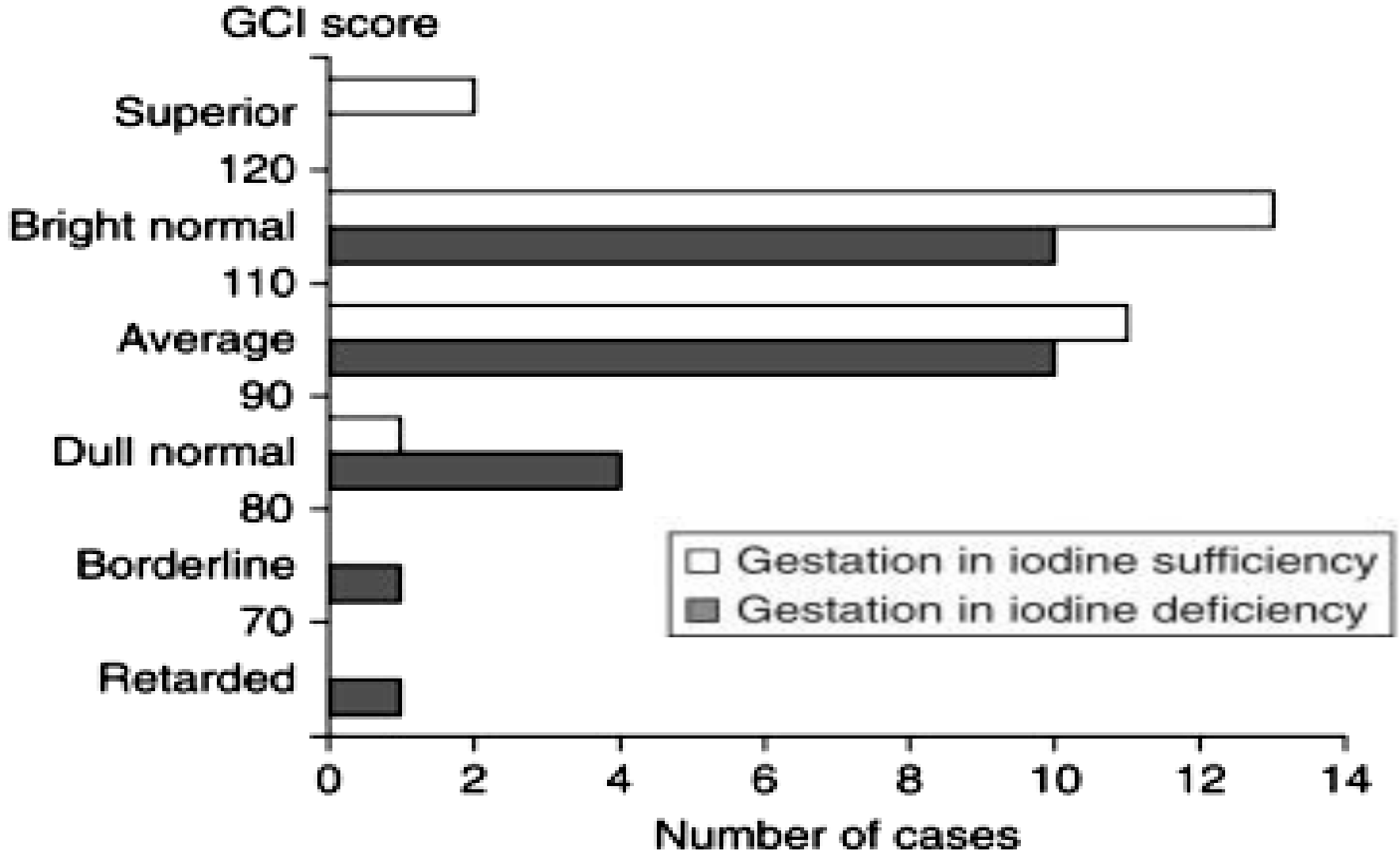
	<i>N</i>	Results potentially misclassified, <i>n</i> (%)			
		1st trimester	2nd trimester	3rd trimester	Overall
TSH	2248	103 (10.4)	44 (6.7)	18 (3.0)	165 (7.3)
Free T <sub>4</sub>	2250	32 (3.2)	34 (5.2)	20 (3.3)	86 (3.8)
Total T <sub>4</sub>	2246	85 (8.6)	157 (23.8)	170 (28.5)	412 (18.3)
Free T <sub>3</sub>	2251	83 (8.3)	24 (3.6)	18 (3.0)	125 (5.6)
Total T <sub>3</sub>	2250	93 (9.4)	154 (23.4)	149 (25)	396 (17.6)

# Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome

*Jane Cleary-Goldman, MD, Fergal D. Malone, MD, GERALYN Lambert-Messerlian, PhD, Lisa Sullivan, PhD, Jacob Canick, PhD, T. Flint Porter, MD, David Luthy, MD, Susan Gross, MD, Diana W. Bianchi, MD, and Mary E. D'Alton, MD, for the FASTER Consortium\**

- **10,990 gebe, 1999-2002 yılları.**
- **Subklinik hipotiroidi**
  - 1.trimester; % 2.2
  - 2.trimester; % 2.2
  - **Gebelik komplikasyonları ile ilişki yok.**
- **Hipotiroidizm**
  - 1.trimester; % 2.1
    - preterm doğum ( aOR 1.62; 95% [CI] 1.00 -2.62 )
    - makrozomi ( aOR 1.97; 95% CI 1.37-2.83 ).
  - 2.trimester; % 2.3
    - gestasyonel diabet ( aOR 1.7; 95% CI 1.02-2.84 ).

Gebeliğin erken dönemlerinde normal veya yetersiz iyot alınımına bağlı olarak çocuklarda "General Cognitive Index" değişiklikleri.



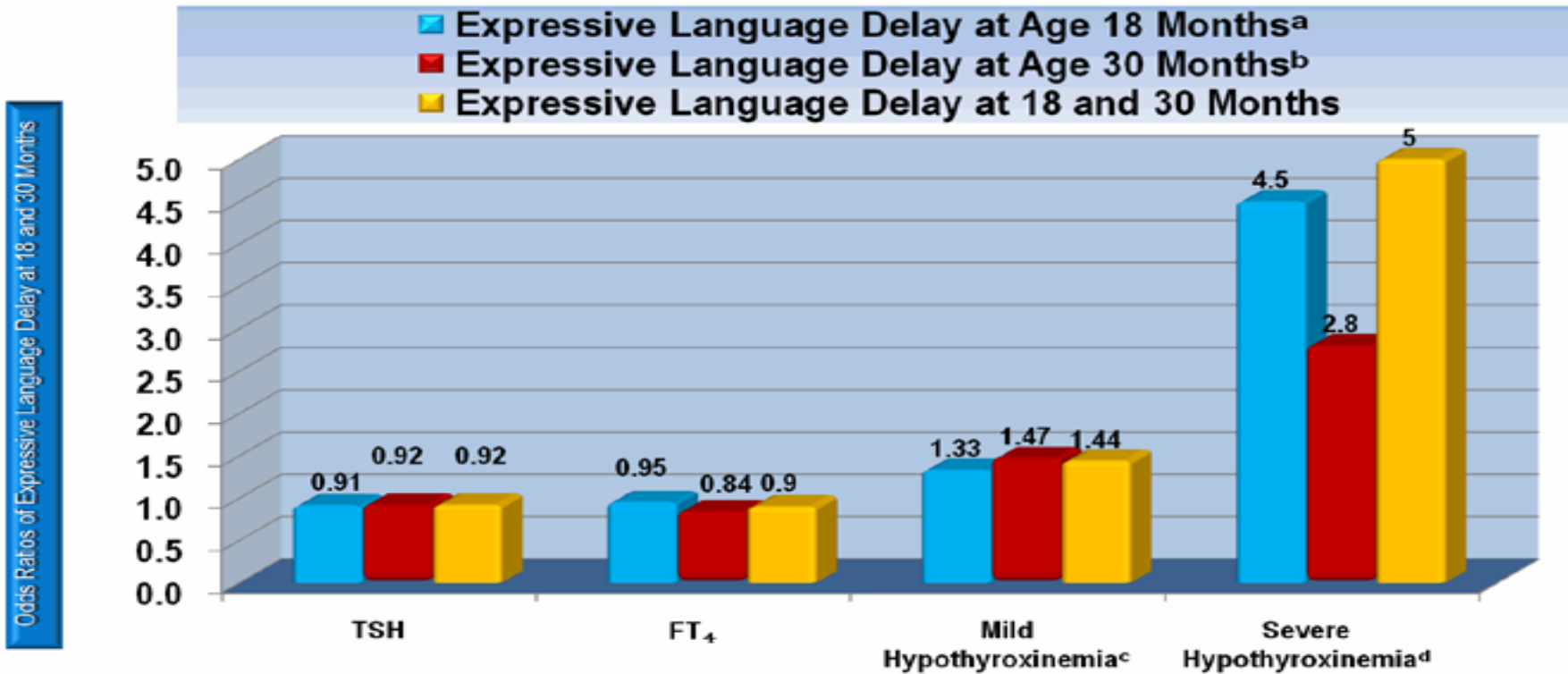
# Hipotiroksinemi ve Fetal SSS Gelişimi

**Table 2** Differences on the Bayley mental (MDI) and motor (PDI) subscales – assessed both at 1 and 2 years – of 57 children of mothers with hypothyroxinaemia (an fT4  $\leq$  10th percentile, cases) during early gestation and 58 children of mothers with an fT4 between the 50th and 90th percentiles controls (*t*-test, two tailed)

	Cases	Controls	<i>P</i> -value	95% CI
One year				
Mental, mean (SD)	95 (15)	105 (14)	0.004	4–16
Motor, mean (SD)	91 (15)	99 (14)	0.02	3–12
Two years				
Mental, mean (SD)	98 (15)	106 (14)	0.02	4–12
Motor, mean (SD)	92 (16)	102 (16)	0.005	6–16

Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study Victor J. Pop, Clinical Endocrinology ,2003.

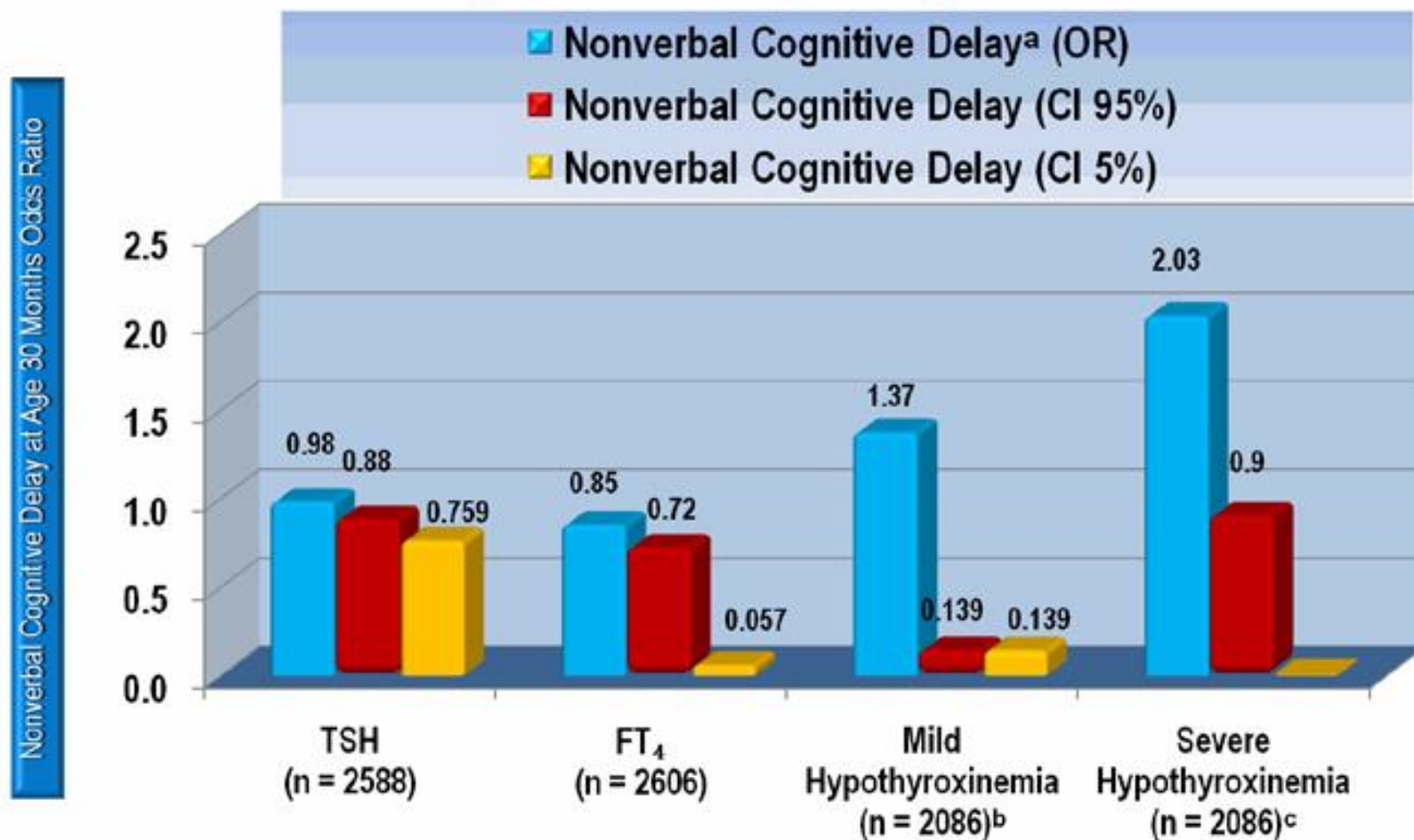
# Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Expressive Language Delay at 18 and 30 Months



- Normal TSH ve Hipotiroksinemi;
  - Hafif hipotiroksinemi %10'nun altı FT<sub>4</sub> 11.76 pmol/liter
  - Ciddi hipotiroksinemi % 5'in altı FT<sub>4</sub> 10.96 pmol/liter
- %1,5 hipotiroid, % 0.8 hipertiroid, % 8.5 ılımlı hipotiroksinemi, % 4.3 ciddi hipotiroksinemi. (4896 gebe, 3659 çocuk değerlendirilmesi.)

Hypothyroxinemia predicts a higher risk for verbal and nonverbal cognitive delay in early childhood.

# Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Nonverbal Cognitive Delay at Age 30 months



## CLINICAL STUDY

# Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals

Rt Stricker, M Echenard, R Eberhart, M-C Chevaller, V Perez, F A Quinn<sup>1</sup> and Rn Stricker

Median, % 2.5 - % 97.5

