

Maternal Hipotiroidinin Fetal Umbilikal Kord Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Düzeylerine Etkisi

The Effect of Maternal Hypothyroidism on Fetal Umbilical Cord Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels

Hüsnü Alptekin¹, Nazife Alptekin², Hatice Işık¹, Yusuf Tanrıkulu³, Emel Şahin⁴

ÖZET

Amaç: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) beyin ve periferik dokularda bulunan nöronların farklılaşması, büyümesi ve sinaptik iletimi kolaylaştıran en önemli nörotrofindir. Bu çalışmada subklinik ve klinik maternal hipotiroidili annelerden doğan bebeklerin kord kanı BDNF düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen ve doğumları gerçekleştirilen maternal hipotiroidili 27 hasta ile yaş ve parite uyumlu 40 sağlıklı hipotiroidi saptanmayan toplam 67 gebe üzerinde yürütüldü. Bu hastalardan sezaryen ve vajinal doğumdan hemen sonra fetal kord kanı alınarak BDNF düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Maternal hipotiroidi grubuna ait gebelerden doğan bebeklerin BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile $23,3 \pm 17,4$ ng/dl ve $50,7 \pm 28,3$ ng/dl; $p < 0,001$). Çoklu lineer regresyon modelinde BDNF düzeyi ile maternal hipotiroidi ve bebek cinsiyeti ilişkili iken doğum şekli, anne yaşı, gebelikte alınan toplam kilo, doğumdaki gebelik haftası, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ve diğer neonatal verilerle ilişki bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışma maternal hipotiroidili annelerin bebeklerinde fetal kord BDNF düzeylerinde belirgin olarak düşüş olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, maternal hipotiroidi, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), levotiroksin

ABSTRACT

Objective: Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is the most important neurotrophin, which helps the differentiation and growth of central and peripheral neurons, and facilitates synaptic transmission. In this study we aimed to investigate fetal cord BDNF levels of infants born from subclinical and clinical maternal hypothyroidism.

Methods: This study was conducted on a total of 67 pregnant women who were followed up in Obstetrics and Gynecology outpatient clinics, 27 with maternal hypothyroidism and 40 age-parity matched healthy pregnant without hypothyroidism. Immediately after vaginal or cesarean delivery fetal cord blood samples were taken from these patients and BDNF levels were measured.

Results: BDNF levels of infants born from pregnant with maternal hypothyroidism were significantly lower than the control group (23.3 ± 17.4 ng/dl and 50.7 ± 28.3 ng/dl respectively; $p < 0.001$). In multiple linear regression analysis, while BDNF level was related with maternal hypothyroidism and infant sex, it was not associated with mode of delivery, maternal age, total weight gain during pregnancy, gestational age at birth, thyroid stimulating hormone (TSH) levels and other neonatal data.

Conclusion: This study showed that fetal cord BDNF levels significantly decreased in infants of the pregnant with hypothyroidism.

Key words: Pregnancy, maternal hypothyroidism, brain derived neurotrophic factor, levothyroxine

¹ Mevlana Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Konya, Türkiye

² Mevlana Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya, Türkiye

³ Mevlana Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi AD, Konya, Türkiye

⁴ Mevlana Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Biyokimya AD, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Hüsnü Alptekin,

Aksinne Mah. Esmetaş Sk. No: 16 Meram/ Konya Email: alptekinhusnu74@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.01.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 10.02.2016

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2016, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları gebelikte diyabetten sonra ikinci en sık görülen endokrin bozukluklardır. Belirgin hipotiroidizm (yüksek tiroid stimulan hormon (TSH), azalmış serbest tiroksin (T4)) gebeliklerin %0,3-0,5'ni, subklinik hipotiroidizm (yüksek TSH, normal serbest T4) ise %2-3'nü etkiler [1]. Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur [2]. Fetal tiroid dokusu 12. gebelik haftasından itibaren iyot konsantrasyonu etme ve iodoironinleri sentezleme yeteneği kazansa da 18-20. haftaya kadar bu sentez sınırlıdır. Dolayısı ile fetus annenin serbest T4'üne özellikle ilk 12 haftada mutlak muhtaçtır [3].

Hipotiroidizm, hastalığın derecesine ve hastanın yeterince tedavi alıp almamasına göre değişen hem anne hem de bebek için olumsuz sonuçlar doğurabilir. İlk trimesterde spontan abortus, devam eden gebeliklerde ise preeklampsi, konjenital anomaliler, ölü doğum, dekolman plasenta, fetal kalp atım hızı anormallikleri, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, postpartum hemoraji, perinatal morbidite ve mortalite maternal hipotiroidizm ile ilişkili gebelik komplikasyonlarıdır [4-6]. Ayrıca, gözlemsel çalışmalar maternal hipotiroidizm ile çocuklarda kognitif gelişim bozuklukları arasında ilişkiyi ortaya koymuştur [7, 8]. Gebelik esnasında replase edilmiş maternal hipotiroidizm bebekte konjenital hipotiroidizm ve mental retardasyona neden olabilir. Bu olumsuzluklar nedeniyle, hipotiroidisi olan bir kadının gebelik öncesi tedavisinin yapılması gerekir. Ayrıca gebelik döneminde ilk trimesterde TSH 0.1-2.5 mU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 0.2-3.0 mU/L aralığında olacak şekilde hipotiroidizm saptanan tüm gebeler levotiroksin ile replase edilmelidir [4].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) beyin ve periferik dokularda bulunan en önemli nörotrofindir. Yeni nöronların farklılaşmasını, büyümesini ve sinaptik iletimi kolaylaştırır [9]. Beyinde korteks, hippokampus ve bazal ön beyinde aktif olup öğrenme ve uzun dönem hafızada önemli rol oynarlar [10]. Fetal beyin gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilen BDNF, aynı zamanda maternal hipotiroidili annelerden doğan bebeklerin hipotiroididen etkilenip etkilenmediğinin de bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda, levotiroksin tedavisi alan subklinik ve belirgin hipotiroidili gebelerden doğan bebeklerin fetal kord kanı BDNF düzeylerini sağlıklı gebelerinki ile karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta grupları ve çalışma kurgusu

Bu çalışma Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda gebelik nedeni ile takip edilen ve 37-42 hafta arasında miadında doğum yapan subklinik ve belirgin hipotiroidizm olan 34 gebe ile 40 sağlıklı gebe üzerinde yürütüldü. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Trimester spesifik yüksek TSH (ilk trimester $>2.5 \mu\text{IU/ml}$, ikinci ve üçüncü trimester $>3.0 \mu\text{IU/ml}$), azalmış serbest T4 olan hastalar belirgin hipotiroidizm, trimester spesifik yüksek TSH, normal serbest T4 olanlar ise subklinik hipotiroidizm olarak değerlendirildi. Belirgin ve subklinik hipotiroidizm saptanan ve levotiroksin (Levotiron®, Tefor®, Euthyrox®) tedavisi alan gebeler çalışma grubunu, yaş ve parite uyumlu hipotiroidi saptanmayan sağlıklı gebeler kontrol grubunu oluşturdu. Miad dışı doğumlar, sigara içen gebeler, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, hipertiroidizm, fetal büyüme kısıtlılığı, hipotiroidizm dışında sistemik hastalığı olanlar ve levotiroksin dışında ilaç kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma ve kontrol grubundan doğan bebeklerden doğumdan hemen sonra 5 ml fetal kord kan örneği alınarak serumları ayrıldı ve BDNF çalışılmak üzere derin dondurucuda $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de analiz gününe kadar saklandı. BDNF için ticari kit (RayBio® Human BDNF ELISA Kit, Inc.) kullanıldı. Fetal kord BDNF düzeyleri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi.

İstatistiksel analiz

Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen veriler SPSS-22 paket programına kaydedildi. Gruplar yaş, gebelikte alınan kilo, doğum öncesi son trimester TSH düzeyleri, bebek doğum ağırlığı, bebek baş çevresi, bebek boyu, doğumdaki gestasyonel hafta, gebelik başlangıcındaki beden kitle indeksi (BKİ) ve BDNF düzeyleri açısından t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parite, doğum şekli, bebek cinsiyeti

ti gibi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. BDNF düzeylerini etkileyen faktörleri araştırmak için çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 34 hastadan 7'sinde fetal kord kan örneği alınamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamızda maternal hipotiroidi tanısı ile izlenen ve levotiroksin replasman tedavisi alan 27 olgunun doğumdan hemen sonra göbek kordonundan fetal kan örnekleri elde edilerek BDNF düzeyleri ölçülebildi. Bunlardan 11'i (%40,7) belirgin,

16'sı (%59,2) subklinik hipotiroidisi olan annelerden doğan bebekler idi. Bu hastalardan 9'u (%33,3) kız, 18'i (%66,7) erkek bebektir. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Maternal hipotiroidisi olan gebelerden doğan bebekler ile sağlıklı kontrol grubu fetal kord kanı BDNF düzeyleri (ortalama \pm standart sapma) karşılaştırıldığında hipotiroidi grubunda anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırası ile $23,3 \pm 17,4$ ng/dl, $50,7 \pm 28,3$ ng/dl, $p < 0,001$). Ayrıca üçüncü trimesterde doğum öncesi bakılan TSH düzeyleri hipotiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal bulguları (veriler, sayı (parantez içinde yüzde) veya ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir).

	Maternal Hipotiroidi Grubu (n=27)	Kontrol Grubu (n=40)	p
Maternal yaş (yıl)	29,2 \pm 5,9	27,5 \pm 4,5	0,20
Nullipar / Multipar (%)	9 (33,3) / 18 (66,7)	15 (37,5) / 25 (62,5)	0,72*
Normal doğum / Sezeryan (%)	15 (55,6) / 12 (44,4)	21 (52,5) / 19 (47,5)	0,80*
Kız / Erkek bebek (%)	9 (33,3) / 18 (66,7)	23 (57,5) / 17 (42,5)	0,05*
Maternal BKİ (kg/m ²)	29,1 \pm 8,9	24,4 \pm 4,1	0,07
Maternal TSH (μ U/ml)	3,6 \pm 2,6	1,7 \pm 0,9	<0,001
Doğumdaki gebelik haftası	38,5 \pm 0,7	38,6 \pm 1,0	0,34
Bebek doğum ağırlığı (g)	3404 \pm 314	3204 \pm 331	0,01
Bebek baş çevresi (cm)	35,0 \pm 1,1	34,6 \pm 1,1	0,13
Bebek boy (cm)	50,0 \pm 1,5	49,3 \pm 1,6	0,12
Gebelikte alınan kilo (kg)	10,5 \pm 4,2	11,1 \pm 4,0	0,57
BDNF	23,3 \pm 17,4	50,7 \pm 28,3	<0,001

*Ki-kare testi, BKİ: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimulan hormon, BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

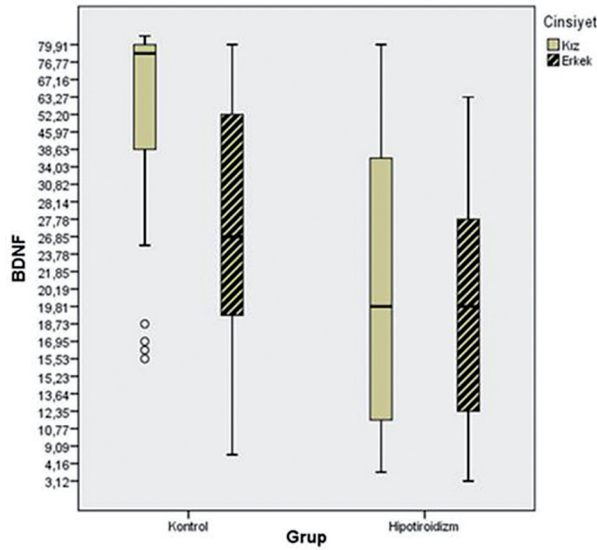
Tablo 2. Hipotiroidi ve kontrol grubunda cinsiyete göre BDNF değerleri.

Grup	Cinsiyet	Sayı	Ortalama (ng/dl)	Ortanca (ng/dl)	Standart Sapma (ng/dl)
Kontrol grubu	Kız	23	60,63	78,33	25,93
	Erkek	17	37,30	26,85	26,55
Hipotiroidi grubu	Kız	9	27,97	19,81	23,24
	Erkek	18	21,10	19,28	14,03
Toplam	Kız	32	51,44	59,39	28,97
	Erkek	35	28,97	21,85	22,31

BDNF düzeylerini etkileyen faktörleri araştırmak için çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı. Regresyon modeline grup (hipotiroidi ve kontrol), doğum şekli, anne yaşı, gebelikte alınan toplam kilo, doğumdaki gebelik haftası, doğum öncesi

üçüncü trimesterde TSH düzeyi ve neonatal veriler (cinsiyet, doğum ağırlığı, baş çevresi, boy) değişkenleri konuldu. Sonuçta bebek cinsiyeti ($p=0,019$) ve grup faktörünün ($p=0,012$) BDNF düzeyine anlamlı etkisinin olduğu saptandı. Diğer değişkenler

sabit tutulduğunda kızlarda erkeklere göre BDNF düzeyinin ortalama olarak 16.89 birim (güven aralığı, 2,93-30,86) daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 1). Hipotiroidi grubunda BDNF düzeyleri kız bebeklerde ortalama 27.97, erkek bebeklerde 21,1 iken kontrol grubunda kızlarda 60,6, erkeklerde 37,3 bulundu (Tablo 2). Yine diğer değişkenler sabit tutulduğunda kontrol grubunda hipotiroidiye göre ortalama olarak BDNF düzeyinin 19,44 birim (güven aralığı, 4,39-34,49) daha yüksek olduğu saptandı (Şekil 1). Regresyon modelinde diğer değişkenler anlamlı bulunmadı. Ayrıca hipotiroidi grubunda hastaların günlük kullandıkları levotiroksin dozu ile BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,543$).



Şekil 1. Maternal hipotiroidi ve kontrol grubunda bebek cinsiyetine göre beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri

TARTIŞMA

Çalışmamızda maternal hipotiroidili ve sağlıklı annelerden doğan bebeklerin kord kanındaki BDNF düzeyleri karşılaştırıldı. Maternal hipotiroidili annelerden doğan bebeklerin BDNF düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı. Ancak çalışmamızda hastaların günlük kullandığı levotiroksin dozu ile BDNF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Düşük BDNF düzeyleri hipotiroidili annelerden doğan bebeklerin ileride oluşabilecek nöropsikolojik gelişim bozukluklarının ön bulgusu olabilir.

Gebelik süresince hem maternal hem de fetal tiroid hormonları nöral proliferasyon ve migrasyon, aksonal büyüme, dentritik arborizasyon ve sinaptogenez için çok önemlidir [11]. Gebelikte tedavi edilmemiş hipotiroidinin fetus için ileriki hayatta en önemli bilinen komplikasyonu zekâ düzeyinin (IQ) azalmasıdır. Haddow ve ark. gebeliklerinde belirgin hipotiroidi saptanan 62 hastanın 7 ile 9 yaş arası çocuklarında IQ puanlarını ortalama 4 puan kontrol grubundan daha düşük bulmuşlardır [7]. Hem hafif hem de ağır maternal hipotiroidinemi konuşmada gecikme ve sözel olmayan bilişsel gecikme ile ilişkilidir [12]. Tedavi edilmemiş maternal hipotiroidinin fetus üzerinde gebelik esnasında ve ilerleyen yıllarda birçok olumsuz etkisi iyi bilinmektedir [13]. Ancak tedavi altındaki hipotiroidinin fetus üzerindeki etkileri konusundaki çalışmalar kısıtlıdır. Biz bu çalışmada nöronal farklılaşma, büyüme ve sinaptik iletimde rol oynayan nörotrofinlerin en önemli üyesi olan BDNF'nin nörofizyolojik gelişimde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündük. Yapmış olduğumuz araştırmalara göre literatürde bu konuda yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Mevcut çalışmamızda; maternal hipotiroidi grubunda TSH düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$) ancak TSH düzeyleri ile BDNF arasında bir ilişki bulunmadı. Daha geniş hasta grubunda yapılacak olan çalışmalar bu ilişkiyi gösterebilir. Ayrıca hipotiroidi tanısından bağımsız olarak kız bebeklerde BDNF düzeyleri literatürle uyumlu olacak şekilde daha yüksek saptandı [14]. Bu nedenle maternal hipotiroidiye erkek bebekler daha duyarlı olabilir. Flock ve ark. doğum şekli, gestasyonel yaş, beden kitle indeksi ve gestasyonel diyabet ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuştur [14]. Biz bu değişkenlerden ilk üçünü anlamlı bulmadık. Çalışma grubunun küçük olması etken olabilir. Gestasyonel diyabet ise dışlama kriterimiz idi.

Çalışmamız tedavi altındaki maternal hipotiroidili annelerden doğan bebeklerin BDNF düzeylerinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda bu hastalardan doğan bebeklerin kord kanı BDNF düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuş ve kız bebeklerde BDNF düzeyleri hipotiroidi olsun veya olmasın erkek bebeklerden daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak, BDNF son yıllarda üzerinde oldukça fazla araştırma yapılan ve sağlıklı nörolojik gelişimin bir göstergesi olarak, ileriye dönük umut veren bir belirteçtir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalar ile fetal kord BDNF düzeylerinin araştırılması ve maternal hipotiroidili annelerden doğan bebeklerin çocukluk dönemi bilişsel fonksiyonlarının takibi, BDNF'nin bu hastalarda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermesi olabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:S1-47.
2. Kısaç M, Helvacı A, Zorlu M, et al. Subklinik hipotiroidili hastalardaki QT dispersiyonunun ötiroid hastalarla karşılaştırılması. *Dicle Tıp Derg* 2010;37:129-133.
3. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *New Engl J Med* 1994;331:1072-1078.
4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. 2011;21:1081-1125.
5. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstetr Gynecol* 2012;119:315-320.
6. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetr Gynecol* 2005;105:239-245.
7. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Engl J Med* 1999;341:549-555.
8. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol* 2010;72:825-829.
9. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci* 2001;24:677-736.
10. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003;91:267-270.
11. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:784-794.
12. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4227-4234.
13. Tekin YB, Güven ESG. Gebelikte tiroid hastalıkları ve neonatal sonuçları. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Derg* 2014;11:150-153.
14. Flock A, Weber SK, Ferrari N, et al. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:191-197.