

САДРЖАЈ ЈОДА И ЈОДОТИРОНИНА У ТИРЕОИДНОЈ ЖЛЕЗДИ НОВОРОЂЕНЧЕТА

Светлана Савин, Дубравка Цвејић, Олгица Недић,
Радослав Радосављевић, Јован Синадиновић

УВОД

Тиреоидеа хуманог фетуса започиње своју функцију пред крај првог триместра гестације када се развија способност везивања јода (1), а потом и други биохемијски процеси везани за остваривање синтезе и секреције тиреоидних хормона. Средином гестације акумулација јода у феталној тиреоидеи почиње да расте, као и концентрација тироксина у серуму (2,3,4). Истовремено почиње да расте концентрација тиреотропина (TSH) у хипофизи и серуму. У току развоја хуманог фетуса долази до матурације хипофизно тиреоидне осовине и успостављања механизма негативне повратне спреге пред крај гестације.

Функција хипофизно тиреоидне осовине неонатуса у раном неонаталном периоду доста је изучавана (1,5). Нађено је да у току неколико часова после рођења настају знатне промене у концентрацији тиреоидних хормона и TSH у циркулацији неонатуса. Промене започињу наглим порастом концентрације ових хормона у циркулацији, а потом, у почетку брже, а касније спорије, опадају и са старашћу неонатуса од око месец дана достижу вредности одраслих (2,3,6). Међутим, има мало података који се односе на синтезу тиреоидних хормона, односно, на садржај јода и јодотиронина у тиреоидној жлезди новорођенчета (7,8,9).

Полазећи од чињенице да је јод неопходан за синтезу тиреоидних хормона, а тиреоидни хормони битни за нормални телесни и ментални развој људског организма, нарочито у току феталног и раног неонаталног развоја, у овом раду испитиван је садржај јода са посебном пажњом на садржај тиреоидних хормона (тироксина и тријодтиронина) у тиреоидеи неонатуса трећег триместра гестације.

Материјал и методе

Тиреоиде су узете у периоду 1996-98. на Одељењу за патологију, Гинеколошко акушерске клинике у Београду приликом секције неонатуса умрлих у току првог месеца живота. Новорођенчад је подељена у три групе према гестациској старости: прематуруси (од 25 до 32 недеље гестације, N=9), пет прематуруса (од 33 до 35 недеља гестације) и осам новорођенчади рођених близу термина или у термину. Новорођенчад није била изложена вишку јодида (укључујући контрастна средства и дезинфекциона средства која садрже јод). Сваком новорођенчету је измерена тежина и утврђена гестациска старост. Смртност код новорођенчади је наступила услед кардиоваскуларних поремећаја, респираторног дистрес синдрома, асфиксије, запаљења плућа, итд.

Тиреоидне жлезде су након одстрањивања очишћене од околног везивног ткива и измерене. Након тога тиреоидно ткиво је уситњено маказама и хомогенизовано у фосфатном пуферу (PBS, pH 7,4, на 100 mg влажног ткива 1 mL). Хомогенат је затим центрифугован ради уклањања субћелијских органела. Процедура за припрему тиреоидног екстракта је описана детаљно раније (10). 105 000 x g супернатант је садржавао солубилне тиреоидне протеине и коришћен је у даљој процедури. Јодотиронини који су ослобођени након ензимске хидролизе пречишћеног екстракта са проназом (11), су мерени директно у супернатанту (12) радиоимунолошким тестом (RIA T₃ и RIA T₄ INEP, Дијагностика, Земун). Јод је такође мерен у тиреоидном екстракту, методом која се заснива на оксидацији арсеновог 3+ јона са церијумовим јоном 4+ у присуству јодида као катализатора (13).

Подаци су приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) и статистички обрађени U тестом (Mann и Whitney).

Резултати

У овој студији је мерена концентрација јода и јодотиронина у тиреоидној жлезди новорођенчади гестациске старости између 25 и 42 недеље. У табели 1 приказани су подаци о телесној тежини, тежини тиреоидне жлезде, као и подаци о концентрацији јода, тироксина и тријодтиронина у тиреоиди новорођенчади три старосне групе. У групи I (прематуруса, гестациска старост од 25 до 32 недеље) новорођенчад је имала веома малу тежину тела, мању од 1,5 kg. Друга група прематуруса (N=5), са укупном дужином живота око 35 недеља имала је малу телесну тежину (већу од 1,5 kg али мању од 2,5 kg), изузев једног случаја који је имао тежину 2,8 kg. У трећој групи, просечне старости 40 недеља, телесна тежина је знатно варирала. Четворо од осам новорођенчади је имало малу телесну тежину, мада су рођени близу термина или у термину. Што се тиче тежине тиреоидне жлезде, вредности су расле пропорционално телесној тежини новорођенчета и у великој мери су одговарале гестациској старости новорођенчета. За целу групу неонатуса нађена је статистички значајна корелација, између укупне дужине живота новорођенчета и концентрације јода изражене у $\mu\text{g/g}$ тиреоидног ткива (вредност једначине: $y = 3,5237x - 43,941$; $r = 0,43$; $N = 22$; $P < 0,05$). Међутим, због великих варирања индивидуалних вредности, код три испитиване групе новорођенчади уочене разлике у средњим вредностима за концентрацију јода и јодотиронина у тиреоидној жлезди нису биле статистички значајне. Највиша вредност за концентрацију јода и тироксина нађена је у жлезди новорођенчета гестациске старости 37 недеља, а које је преминуло 27. дана. Вредност за јод износила је $160 \mu\text{g/g}$, односно, за T_4 $87,37 \mu\text{g/g}$. Однос T_4/T_3 није се мењао током гестације, средња вредност за целу групу новорођенчади је износила $12,0 \pm 3,1$.

На графикаону 1 је приказана корелација између концентрације јода и јодотиронина у тиреоиди новорођенчета. Као што се види, концентрација T_4 и T_3 у жлезди је била у позитивној корелацији са концентрацијом јода у тиреоидном ткиву. Коефицијент корелације између концентрације јода и тироксина у тиреоидном ткиву је износио 0,96, а за тријодтиронин 0,90.

Корелација између концентрације јода и његове процентуалне заступљености у хормонима тиреоидне жлезде новорођенчета је приказана на графикаону 2. Процент јода у тријодтиронину тиреоидне жлезде кретао се од 1,6 до 4,1 (средња вредност $2,5 \pm 0,6\%$). Процент T_4 јода у тиреоидном ткиву варирао је између 22,9 и 41,3 са средњом вредношћу од $32,4 \pm 5,3\%$.

Укупни садржај јода и јодотиронина у тиреоидној жлезди растао је нагло са порастом дужине живота неонатуса, тј. са укупним порастом жлездане масе (графикон 3). Коефицијент корелације за јод, тироксин и тријодтиронин је износио 0,79; 0,67 и 0,65. У тиреоидној жлезди прематуруса (гестациска старост од 25 до 32 недеље), средња вредност садржаја јода износила је $35,7 \mu\text{g}$, тироксина $19,2 \mu\text{g}$ и тријодтиронина $1,6 \mu\text{g}$. Код пет прематуруса гестациске доби између 33 и 35 недеља, укупне залихе јода у тиреоиди су биле значајно више, као и T_4 и T_3 ($65,7 \mu\text{g}$, $36,6 \mu\text{g}$ и $2,8 \mu\text{g}$). У осам новорођенчади, рођених близу термина или у термину, вредности за укупни јод, T_4 и T_3 износиле су $102,3 \mu\text{g}$, $48,3 \mu\text{g}$ и $4,2 \mu\text{g}$. Као што се може уочити на графикаону 3, појединачне вредности за укупан садржај јодотиронина у тиреоидној жлезди новорођенчади трећег триместра гестације знатно варирају. Тако, индивидуалне вредности за тироксин се крећу од 4,1 до $82,4 \mu\text{g}$.

Дискусија

Концентрација јода и тироксина у тиреоидној жлезди новорођенчади

Средња вредност концентрације тироксина, у тиреоидној жлезди 14 прематуруса гестациске старости између 25 и 35 недеља, је износила $39,5 \mu\text{g/g}$ при чему је садржај јода у жлезди износио $72,5 \mu\text{g/g}$ (Табела 1). Costa и сар. (8) наводе податке за прематурусе гестациске доби

између 22 и 35 недеља од $23 \mu\text{g T}_4/\text{g}$, а концентрације јода од приближно $42 \mu\text{g/g}$ влажне тежине. Према томе, средња вредност за концентрацију јода и тироксина, у тиреоидној жлезди прематуруса са подручја Београда, била је нешто виша од вредности коју су дали Costa и сар. (8) за новорођенчад из Торина, подручја са нормалним уносом јода. Вредности од $93 \mu\text{g T}_4/\text{g}$ (12) Берлин, Немачка и $172 \mu\text{g T}_4/\text{g}$ (11) САД, мерене су у нормалном тиреоидном ткиву одраслих људи коришћењем радиоимунолошких метода, док су одговарајуће вредности Reed-Larsena (14) САД биле $254 \mu\text{g T}_4/\text{g}$.

У овој студији су вредности за концентрацију тироксина у тиреоидном ткиву новорођенчади биле знатно више од вредности добијених у нашој претходној студији (15) за новорођенчад из околине Приштине. Мада се садашња студија методолошки нешто разликује у односу на претходну, пошто је у обе студије концентрација јодотиронина одређивана радиоимунолошким методом, оне се ипак могу поредити. Неколико година након што је садржај јода у соли за људску употребу повишен са 7 на 15 mg/kg (16) више вредности за концентрацију јодотиронина у жлезди се нормално очекују. Осим тога, треба додати да је претходна студија урађена у периоду знатно поремећеног снабдевања тржишта јодираном соли. Нажалост, садржај јода у тиреоидном ткиву није одређиван у нашој претходној студији.

Концентрација тријодтиронина у тиреоидној жлезди новорођенчади

Средња вредност за концентрацију тријодтиронина у садашњој студији од $3,1 \mu\text{g/g}$ тиреоидеје за прематуруса са подручја Београда је око два пута виша од вредности дате од стране Costa и сар. (8) за прематуруса у Торину (Италија). Reinwein и сар. (12) Берлин, Немачка, су нашли да одрасли имају вредности тријодтиронина око $5 \mu\text{g/g}$, док су одговарајуће вредности Reed Larsena (14) САД биле између 10 и $21 \mu\text{g/g}$ тиреоидеје.

Однос T_4/T_3 у тиреоидној жлезди

Показали смо да се однос T_4/T_3 не мења у зависности од гестацијске старости неонатуса, што је у сагласности са веровањем Fisher и сар. (17) да се овај однос не мења у тиреоидној жлезди почевши од 13 недеље гестације. Средња вредност T_4/T_3 од $12 \pm 3,1$ одговара вредности коју су дали Costa и сар. (8) за прематуруса, као и вредностима које су у дате у литератури за нормалну хуману тиреоидеу: $17,9$ (12) и 11 (14).

Процент јода у хормонима тиреоидне жлезде

Удео укупног јода у тироксину тиреоидне жлезде прематуруса креће се око 27% у студији Etilinga и сар. (7), односно, око 40% у студији Coste и сар. (8). У нашој серији вредности су варирале од 23 до 41% што је слично дистрибуцији јода у тиреоидеи прематуруса датој од стране претходно поменутих аутора и може се поредити са вредношћу датом за одрасле од око 26% (14). Ова чињеница указује да се хормонска синтеза у тиреоидеи неонатуса по квалитету може упоредити са оном у тиреоидеи одрасле особе.

Залихе јода и јодотиронина у тиреоидној жлезди новорођенчади

Наши резултати и резултати других аутора (7,9,18) показали су да укупан садржај јода и јодотиронина у тиреоидеи расте са укупном дужином живота неонатуса тј. са порастом тежине тиреоидне жлезде. Крајем гестације, укупне резерве јода у тиреоидеи новорођенчади са подручја Београда, биле су нешто веће од вредности ($81\mu\text{g}$) коју су дали Delange и Ermans (19) за четири неонатуса рођена у термину у Бриселу, области граничног уноса јода. Такође су вредности за укупни садржај јода, тироксина и тријодтиронина у тиреоидеји новорођенчади са подручја Београда више у односу на вредности које су дали Costa и сар. (8) за новорођенчад у Торину. Fisher и сар. (17), САД су за четири фетуса, просечне гестацијске старости 24 недеље, нашли средњу вредност укупног садржаја T_4 у тиреоидном ткиву од $3,8 \mu\text{g}$ и T_3 од $0,53$

µg. Наше вредности за садржај тироксина у седам прематуруса, гестацијске старости између 25 и 31 недеље, су се кретале од 4,1 µg до 38,9 µg (средња вредност 16,7 µg). У истим тим жлездама средња вредност садржаја тријодтиронина је била 1,5 µg.

Сумирајући наше резултате можемо закључити да су средње вредности за садржај јода и јодотиронина у тиреоидеи новорођенчади са подручја Београда, нешто више од вредности које су дали други аутори за неонатусе са подручја са граничним, као и нормалним уносом јода. Показали смо да са старошћу неонатуса расте концентрација јода у тиреоидном ткиву. Међутим, због великих индивидуалних варирања, није постојала статистички значајна разлика у концентрацији јода и јодотиронина између најмлађе групе прематуруса и друге две старије старосне групе.

Општи закључак наших испитивања садржаја јода и јодотиронина у тиреоидеи новорођенчета, показује да су снабдевање јодом као и синтеза тиреоидних хормона били на задовољавајућем нивоу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher D. A., Klein A. H.: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborns. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304: 702-12.
2. Fisher D. A., Dussault J., Sack J., Chopra I. J.: Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. *Recent. Prog. Horm. Res.* 1977, 35:59.
3. Fisher D. A., Polk D. H.: Development of the thyroid. *Bailliere's Clin. Endocrinol. and Metab.* 1989; 3: 627-52.
4. Thorpe-Beeston J. G., Nicolaidis K. H., McGregor A. M.: Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992, 2: 207-17.
5. Czernichow P., Greenberg A. H., Tyson J., Blizzard R. M.: Thyroid function studied in paired maternal-cord sera and sequential observations of thyrotropic hormone release during the first 72 hours of life. *Pediatr. Res.* 1971, 5: 53-8.
6. Roti E.: Regulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion in the fetus and neonate. *J. Endocrinol. Invest.* 1988, 11: 145-58.
7. Etling N.: Concentration of thyroglobulin, iodine contents of thyroglobulin and iodoaminoacids in human neonates thyroid gland. *Acta Paediatr. Scand.* 1977, 66: 97-102.
8. Costa A., De Filippis V., Panizzo M., Giraudi G., Bertino E., Arisio R., Mosteret G., Trapani G., Fabris C.: Development of thyroid function between VI- IX month of fetal life in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 1986, 9: 273-80.
9. Van den Hove M. F., Beckers C., Devliger H., de Nayer P.: Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. *Biochimie* 1999, 81: 563-70.
10. Sinadinovic J., Savin S., Micic J. V.: Some characteristics of soluble thyroid proteins in human fetus during morphogenesis of follicular structure. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1986, 88: 346-54.
11. Chopra I. J., Fisher D. A., Solomon D. A., Beall G. N.: Thyroxine and triiodothyronine in the human thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973, 36:311-6.
12. Reinwein D., Durrer H. A., Meinhold M.: Iodine, thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), triiodothyronine (rT3), diiodothyronine (T2) in normal human thyroids. Effect of excessive iodine exposure. *Horm. Metab. Res.* 1981, 13:456.
13. Lauber K.: Iodine determination in biological material. Kinetic measurement of the catalytic activity of iodide. *Anal. Chem.* 1975, 47: 769-71.
14. Reed Larsen P.: Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975, 41: 1098-104.
15. Savin S., Cvejić D., Mitić N.: Sinadinović J., Low content of iodothyronines and thyroglobulin in the thyroid gland of human newborn infants, in: Braverman LE, Kohrle J, Eber O, Langsteger W. (Eds), *Thyroid and Trace Elements*, Blackwell, Vienna, CD recording, 1996.
16. Синадиновић Ј., Хан Р.: Дефицит јода, ендемска гушавост и јодна профилакса. Београд,

- ПолитопЪП, 1995, стр. 1- 68.
17. Fisher D. A., Dussault J., Hobel C. J. and Lan R.: Serum and thyroid gland triiodothyronine in human fetus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 36: 397-400.
 18. Delange F., Dalhem A., Bourdoux P., Lagasse R., Glinoeur D., Fisher D. A., Walfish P. G., Ermans A. M.: Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. J. Pediatr. 1984, 105: 462-9.
 19. Delange F. M., Ermans A. M.: Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD. eds. The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996, str 296-315.

Графикон 1. Корелација између концентрације јода и јодотиронина (T_4 и T_3) у тиреоидеи новорођенчађа.

Графикон 2. Корелација између концентрације јода у тиреоидном ткиву и његове процентуалне засићености у хормонима тиреоидне жлезде новорођенчађа

Графикон 3. Укупни садржај јода, T_3 и T_4 у тиреоидној жлезди новорођенчади

Табела 1. Подаци о телесној тежини, тежини тиреоидне жлезде, као и подаци о концентрацији јода и јодотиронина у тиреоидној жлезди новорођенчади.

	Група I недеље 25-32 9	Група II недеље 33-35 5	Групе I-II недеље 25-35 14	Група III недеље 36-42 8
број телесна тежина (kg)	1,24 ± 0,24	2,38 ± 0,29	1,65 ± 0,62	2,9 ± 0,82
тежина тиреоиде (g)	0,59 ± 0,20	0,71 ± 0,27	0,63 ± 0,22	1,28 ± 0,59

старост (недеље)	29,8 ± 0,2	35,4 ± 0,9	31,5 ± 3,1	39,6 ± 1,7
јод (µg/g)	58,9 ± 32,1	97,0 ± 29,3	72,5 ± 35,5	87,9 ± 45,9
T ₄ (µg/g)	31,6 ± 21,1	53,6 ± 20,2	39,5 ± 22,8	41,7 ± 24,4
T ₃ (µg/g)	2,7 ± 1,4	3,9 ± 1,5	3,1 ± 1,6	3,7 ± 2,0
T ₄ /T ₃	11,3 ± 3,4	14,2 ± 2,7	12,4 ± 3,4	11,4 ± 2,6

Резултати $\bar{x} \pm SD$; старост = гестацијска старост и преживљавање.