



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Periferni metabolizam hormona štitnjače u fiziološkim okolnostima i kod različitih patoloških stanja: doktorska disertacija

Tahirović, Husref

1988

<https://bastina.anubih.ba/handle/123456789/842>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

**UNIVERZITET U TUZLI
MEDICINSKI FAKULTET**

Husref Tahirović

**PERIFERNI METABOLIZAM HORMONA ŠTITNJAČE
U FIZIOLOŠKIM OKOLNOSTIMA I KOD RAZLIČITIH
PATOLOŠKIH STANJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Tuzla, 1988. godine

U N I V E R Z I T E T U T U Z L I

M E D I C I N S K I F A K U L T E T

Husref Tahirović

PERIFERNI METABOLIZAM HORMONA ŠTITNJAČE U FIZIOLOŠKIM
OKOLNOSTIMA I KOD RAZLIČITIH PATOLOŠKIH STANJA

Doktorska disertacija

Tuzla, 1988. godine

Ovaj rad je uradjen u Kliničko-medicinskom centru
"Dr Mustafa Mujbegović" u Tuzli.

Mentorska komisija: prof. dr sci. Vojislav Dučić
prof. dr sci. Abdulah Smajić
prof. dr sci. Bogdan Bošković

Ova disertacija je rezultat ne samo vlastitog istraživanja nego i pomoći bliskih saradnika i stručnjaka koji su posredno ili neposredno učestvovali u njenoj realizaciji. Tim povodom posebno mi je drago da mogu izraziti svoju veliku zahvalnost prof. dr Vojislavu Dučiću iz Sarajeva, prof. dr Bogdanu Boškoviću iz Beograda i prof. dr Abdulahu Smajiću iz Tuzle.

Prilikom izrade ovog rada, kao i dugi niz godina ranije svojim primjedbama i savjetima, na jednostavan i nesebičan način pružali su mi stručnu i moralnu podršku.

Dužan sam spomenuti da ovaj rad ne bi mogao biti uradjen ni bez susretljive pomoći osoblja ustanova u kojima je radjen, posebno Klinike za dječije bolesti i Odjeljenja nuklearne medicine Interne klinike u Tuzli te i njima izražavam svoju zahvalnost.

Za pomoć u realizaciji statističke obrade podataka zahvalan sam RO IDAC u Tuzli i njenom rukovodiocu dipl.inž. matematike Nešadu Ponjaviću.

Na kraju, zahvalan sam na skromnoj materijalnoj podršci Univerziteta u Tuzli, SIZ-u zdravstvene zaštite u Tuzli i OOUR-a Rudnik lignita "Lukavačka rijeka" u Lukavcu.

Mora da razumijemo mnogo više nego što sada znamo o ulozi tireoidnih hormona u različitim tkivima ljudskog organizma, prije nego što postanemo sigurni da organizam sam po sebi ne može postati razboritiji.

Richard L. Landau

S A D R Ž A J

I	U V O D	1
1.1.	TIREOIDEA	2
1.1.1.	Embriogeneza tireoideje	2
1.1.2.	Anatomija tireoideje	3
1.1.3.	Histologija tireoideje	4
1.1.4.	Fiziologija tiroideje	5
1.1.4.1.	Metabolizam joda	5
1.1.4.2.	Sinteza tireoglobulina	8
1.1.4.3.	Sinteza tireoidnih hormona	9
1.1.4.4.	Uskladištenje i oslobađanje hormona tireoideje	10
1.1.5.	Transport tireoidnih hormona u krvi i ćeliji	13
1.1.6.	Regulacija tireoidne funkcije	16
1.1.7.	Periferni metabolizam tireoidnih hormona	21
1.1.8.	Mehanizam djelovanja tireoidnih hormona	28
1.1.9.	Dejstvo tireoidnih hormona na meta- boličke procese	31
1.1.10.	Uticaj netireoidnih bolesti i sta- nja na serumske koncentracije tireo- idnih hormona	34
1.2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	41
1.3.	RADNA HIPOTEZA	42

II	P A C I J E N T I I M E T O D E	44
	2.1. IZBOR ISPITANIKA	44
	2.1.1. Kontrolne grupe	44
	2.1.2. Grupe ispitanika prema različitim patološkim stanjima	45
	2.2. METODE ISTRAŽIVANJA	51
	2.2.1. Uzimanje i pripremanje uzoraka krvi .	51
	2.3. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA	52
III	R E Z U L T A T I	53
	3.1. VRIJEDNOSTI TIREOIDNIH HORMONA U KRVI PUPČANIKA ZDRAVE I ASFIKTIČNE NOVOROĐJENČADI RODJENE CARSKIM REZOM	53
	3.2. TIREOIDNI POKAZATELJI U KRVI ZDRAVE DOJENČADI I DOJENČADI SA PROTEINSKO-ENERGETSKOM POTHRANJENOŠĆU	56
	3.3. TIREOIDNI HORMONI U DJECE OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI I DOJENČADI U METABOLIČKOJ ACIDOZI	59
	3.4. KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI DJECE OBOLJELE OD VIRUSNOG HEPATITISA A	66
	3.5. UTICAJ FENOBARBITONA NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI DJECE OBOLJELE OD EPILEPSIJE	70
IV	D I S K U S I J A	73
	4.1. UTICAJ DIJABETESA NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI	74
	4.2. UTICAJ VIRUSNOG HEPATITISA A NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH PARAMETARA U KRVI	80

4.3.	UTICAJ PERINATALNIH FAKTORA (ASFIKSIJA I CARSKI REZ) NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI PUPČANIKA	83
4.4.	UTICAJ PROTEINSKOENERGETSKE POTHRANJENOSTI NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI DOJENČADI	86
4.5.	UTICAJ TERAPIJSKE PRIMJENE FENOBARBITONA NA TIREOIDNE HORMONE U KRVI DJECE OBOLJELE OD EPILEPSIJE	91
V	Z A K L J U Č C I	98
VI	S A Ž E T A K	101
VII	S U M M A R Y	103
VIII	L I T E R A T U R A	105

I U V O D

Uočavanje poremećaja u hipotalamo-hipofizno-tireoidno-perifernom sistemu je značajno u dječijem dobu, budući da ovaj sistem producira hormone koji učestvuju u nizu metaboličkih procesa u organizmu. Poremećaji prouzrokuju ozbiljne metaboličke promjene, dosta su učestali, a klinički često ostaju nemanifestni.

Danas postoje mogućnosti da se koncentracija hormona u serumu navedenog sistema odredi osjetljivim radioimunološkim metodama i time savršenije procijeni tireoidna funkcija u pacijenta.

U toku akutnih i hroničnih bolesti, u kojima je funkcija tireoideje očuvana, koncentracije tiroksina (T4), glavnog sekretornog produkta štitne žlijezde, mogu biti neznatno povišene ili snižene, a nivo slobodnog tiroksina (FT4) normalan. Otežana procjena tireoidne funkcije u tim slučajevima nastaje zbog niskih koncentracija slobodnog i ukupnog trijodotironina (FT3, T3) (Wartofsky i sar., 1982; Weissel, 1982; Vermaak i sar.; 1983). U ovim stanjima ukupna dnevna proizvodnja ekstratireoidalnog T3 značajno je smanjena zbog slabe aktivnosti enzima T4-5'dejodinaze, odgovornog za dejodinizaciju T4 u perifernim tkivima

(Braverman i sar., 1970; Ingbar, 1985; Landau, 1986). Postojanje normalne koncentracije tireotropina (TSH) u serumu i nesposobnost oslobadjajućeg hormona za tireotropin (TRH) da izazove prekomjerno povišenje TSH, karakteristično za hipotireozu, daje utisak eutireoidnog stanja (Landau, 1986). Ovakvo stanje je nazvano "sindrom eutireoidne bolesti".

U posljednje vrijeme postignuti su značajni uspjesi u razjašnjenju perifernog metabolizma tireoidnih hormona na celularnom nivou, što je doprinijelo potpunijem sagledavanju fiziologije i patofiziologije hormona štitne žlijezde.

S obzirom da je predmet rada periferni metabolizam ovih hormona, smatramo da bi bilo potrebno, prije razmatranja problematike naših istraživanja, iznijeti savremena saznanja u vezi sa funkcijom tireoideje.

1.1. TIREOIDEA

1.1.1. Embriogeneza tireoideje

Embriogeneza tireoideje, prva faza ontogeneze hipotalamo-hipofizno-tireoidnog sistema fetusa, započinje u prvih 10 do 12 sedmica trudnoće (Fisher, 1981). Već 16. do 17. dana trudnoće, na mjestu koje će kasnije biti označeno kao foramen cekum na bazi jezika, nastaje središnji začetak tireoideje invaginacijom i proliferacijom medijalnog endo-

derma primitivne usne šupljine. Nastali divertikulum u narednih 14 do 16 dana spušta se naniže mijenjajući svoj distalni dio, u kojem je smješten središnji začetak tireoideje, od pehara do bilobusne šupljine. Distalni dio povezan je sa foramen cekumom duktus tireoglossusom, do čije će fragmentacije i atrofije doći u toku drugog mjeseca trudnoće. Konačno, oko 7. nedelje trudnoće iz bilobusne šupljine stvara se štitasta žljezdana tvorba. Ona zauzima svoje mjesto na prednjem donjem dijelu vrata (Fisher, 1975). Značaj lateralnih začetaka iz kojih se razvijaju parafolikularne ili "C" ćelije, nije jasno definisan u razvoju tireoideje (Shepard, 1975).

1.1.2. Anatomija tireoideje

Normalna tireoideja ima dva postranična režnja (lobus dexter et sinister). Smješteni su na bočnim stranama traheje u visini tireoidne hrskavice, povezani u medijalnoj liniji uskom trakom tkiva (isthmus glandulae thyreoidae). Odatle se ponekad od medijalne linije kranijalno i lateralno, a naročito u lijevu stranu izbočuje piramidni režanj (lobus pyramidalis). Najveća endokrina čovjekova žlijezda je štitnjača. Njena prosječna težina novorodjenčeta iznosi oko 2 grama, a u doba puberteta od 5 do 10 grama. Ta težina je uglavnom odraz veličina bočnih režnjeva, čija visina iznosi

oko 4 cm, širina 1.5 do 2 cm, a debljina 2 do 4 cm.

1.1.3. Histologija tireoideje

Parenhim tireoideje sačinjavaju folikuli ili acinusi, koji gledano trodimenzionalno, čine kuglaste vrećice. Veličina folikula je različita i iznosi od nekoliko stotina do nekoliko desetih dijelova milimetra. Zid folikula sačinjavaju bazalna mukopolisaharidna membrana i folikularne visokodiferentovane ćelije - tireociti. Poredjani kružno, oni grade folikul. Šupljinu folikula u potpunosti ispunjava koloid. Tireociti ispoljavaju tipičnu polarnu diferenciranost, postojanjem bazalnog i apikalnog pola. Plazmina membrana tireocita na bazalnom polu obrazuje uvrata koji se pružaju prema jedru, a na apikalnom polu mikrovile čija dužina iznosi oko 0.5 μ . Na bočnim stranama susjednih tireocita obrazuje se spojeni kompleks, najintimniji pri vrhu ćelije.

U citoplazmi, pored brojnih polizoma, razvijen je granulirani endoplazmatski retikulum, peri i supranuklearno gušće rasporedjen. Sačinjavaju ga razgranate cisterne, čije su šupljine ispunjene homogenim sitno granuliranim sadržajem. Na spoljnoj površini cisterni nalaze se pravilno rasporedjeni ribozomi. Goldjijev sistem je dobro razvijen i smješten je u supranuklearnom dijelu citoplazme. U citoplazmi se nalaze i vezikule, granule A, B i C, lizozomi i peroksizomi. Gra-

nule A sadrže peroksidazu. Mitohondrije su rasporedjene po čitavoj citoplazmi, gušće u apikalnom dijelu ćelije i u blizini Goldjijevog sistema. Najzad u citoplazmi se nalaze mikrotubuli i mikrofilamenti, orijentisani paraleno sa osovinom ćelije.

U interfolikularnim prostorima nalaze se sinusoidni kapilari. Endotel kapilara pokazuje brojne fenestre, zatvorene dijafragmom. U sredini ove dijafragme nalazi se mali otvor prečnika 5 nm, koji najvjerojatnije služe za transport tireoidni hormona u cirkulaciju.

1.1.4. Fiziologija tiroideje

Stvaranje hormona štitne žlijezde je složen i višefazan proces. Odigrava se na molekulu tireoglobulina u procesu njegovog jodiranja i maturacije, dijelom na apikalnom polu tireocita i u šupljini folikula. Sinteza je regulisana intra i ekstratireoidnim faktorima i usko povezana s metabolizmom joda, enzimskim peroksidaznim sistemom i sintezom tireoglobulina.

1.1.4.1. Metabolizam joda

Metabolizam joda, esencijalnog mikroelementa za sintezu hormona štitne žlijezde, složen je proces u čovječijem orga-

nizmu. Jodi joda se unose u organizam kao sastojci hrane, vode i vazduha. Dnevne potrebe u dječijem dobu kreću se između 100 i 200 mikrograma (Mardešić, 1979). U gastrointestinalnom traktu primljeni jod se prvo reducira u jodide, a zatim vrlo brzo apsorbuje u krv. Neznačajan dio unijetog joda, oko 10 mikrograma, gubi se stolicom. Putem krvi jodidi dolaze u ekstracelularni prostor, gdje obrazuju rezervoar ekstracelularnog joda. Pored resorbovanog joda u ekstracelularni prostor dopijeva i jod iz perifernih tkiva, uglavnom nastao razgradnjom tireoidnih hormona. Ovaj rezervoar se stalno obnavlja s obzirom da je količina unijetog joda bliska količini joda eliminisanog mokraćom, stolicom i vazduhom. Prosječna koncentracija organskih jodida u plazmi je od 0.3 do 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Ukupna količina jodida u plazmi i ekstracelularnom prostoru je od 100 do 250 μg (DeGroot i sar., 1971).

Pored bubrega, najveći apsorbent joda u organizmu je tireoideja, ali je ona i glavni organ koji koncentriše jod. U tireocitu postoji negativan potencijal, kako prema ekstracelularnom prostoru, tako i u odnosu na lumen folikula. Koncentracija jodida iz ekstracelularnog prostora odvija se kroz membranu bazalnog pola tireocita, putem aktivnog transporta poznatog kao "jodna pumpa". Tačan mehanizam funkcije "jodne pumpe" nije poznat, ali se smatra da se koristi energija Na/K-ATP-ovog sistema, kao i za transport niza elektrolita.

Medjutim, precizna povezanost izmedju jodnog transporta i Na/K-ATP-aze, zahtijeva daljna ispitivanja. Jodidi u tireocitima se vežu u ćelijskim opnama za fosfolipide, gradeći kompleksna jedinjenja. Odnos joda izmedju tireoideje i ekstracelularnog prostora uvijek je izmedju 20:1 i 50:1, a može da bude i iznad 100:1, kada je žlijezda stimulirana. Smanjena koncentracija joda u ekstracelularnom prostoru stimuliše aktivni transport joda kroz ćelijsku membranu. Transportni sistem autoregulatornim mehanizmima kontroliše TSH. Pored tireoideje i druge tjelesne strukture (pljuvač- na žlijezda, želudačna mukoza, mliječna žlijezda i placen- ta) koncentrišu jod. Akumulacija jodida u placenti i mliječ- noj žlijezdi važna je za obezbjedjenje adekvatnih količina joda fetusu i dojenčetu.

Jodidi u tireocitima pod dejstvom enzima peroksidaze se prvo oksidišu u elementarni jod (J_2). Aktivni atom joda sposoban je za vezivanje sa tirozinskim reziduama. Kao supstrat u ovoj reakciji služi hidrogen peroksid (H_2O_2), koji nastaje u blizini mjesta utilizacije joda, iz reak- cije oksidacije i redukcije nikotinamid adenin dinukleo- tid fosfata (NADPH) (DeGroot i Niepomniszeze, 1977; Nunez i Pommier 1982). Peroksidaza iz tireocitnih partikula u prisustvu H_2O_2 katalizuje jodinaciju tirozinskih rezidua. Inicijalni produkti ove reakcije su monojodtirozin (MJT)

i diiodotirozin (DJT). Pored toga, ovaj enzim u blizini apikalnog dijela membrane tireocita katalizuje jodinaciju tireoglobulina, prije uskladištenja u lumen tireoidnog folikula. Precizan mehanizam navedenih jodinacija nije poznat. Sam enzim se stvara u granuliranom endoplazmatskom retikulumu tireocita i putem apikalnih vezikula izlučuje u šupljinu folikula. Tireoidna peroksidaza, slična je drugim peroksidazama. Po gradnji je hemoprotein molekulske težine između 60000 i 100000 daltona.

1.1.4.2. Sinteza tireoglobulina

Tireoglobulin je po strukturi kompleks proteina i ugljikohidrata. Sastavljen je od preko 5500 aminokiselina i oko 300 monosaharida. Aminokiselinski sastav tireoglobulina ne razlikuje se bitno od drugih proteina, osim što sadrži jodirane aminokiseline. Monosaharidi tireoglobulina su grupisani u četiri jedinice, različite po sastavu i molekularnoj težini. Tireoglobulin zauzima centralno mjesto u fiziologiji tireoideje. Ima molekularnu težinu oko 660000 daltona i sedimentacijsku konstantu oko 19 S. Optimalno jodiran humani tireoglobulin sadrži oko 0.5% joda, pretežno vezan za tirozinske grupe, kojih u molekulu tiroglobulina ima oko 120. Uloga tireoglobulina u tireoideji je dvostruka: biohemijska podloga ili matrix na kojoj se sintetišu

tireoidni hormoni, a u obliku koloida u folikulima žlijezde služi kao depo hormona. Osim toga jodotirozini tireoglobulina MJT i DJT ne samo da predstavljaju prekuzore hormona štitne žlijezde već u određenoj mjeri i depo joda (Sinadinović, 1982).

Sinteza osnovnog polipeptidnog lanca započinje na ribozomima granulisanog endoplazmatskog retikuluma tireocita. Ribozomi sadrže jednu tešku frakciju informacijske RNK, na kojoj se translacijom u više sistema može sintetisati l2S protein, osnovna podjedinica tireoglobulina. Spajanjem sa ugljikohidratnom komponentom, procesom glikozilacije, na membranama endoplazmatskog retikuluma i Goldjijeva sistema nastaje podjedinica tireoglobulina. Polimerzacijom dvije kompletirane podjedinice formira se molekul tireoglobulina. Nakon završene polimerizacije nastaje faza intenzivnog jedinjenja samo nekih tirozinskih i tironinskih grupa u molekulu tireoglobulina pod dejstvom enzima peroksidaze. Procesom egzocitoze iz apikalnih vezikula izlučuje se u šupljine folikula.

1.1.4.3. Sinteza tireoidnih hormona

U toku procesa jodiranja tirozinskih grupa formiraju se disulfidne i jonske veze. One prouzrokuju promjene u prostornoj strukturi tireoglobulina. Neke tirozinske grupe su u "povlašćenom" položaju, u kojem nastupa njihova aktivacija.

Iz drugih jodotirozina složenim reakcijama nastaju slobodne jodofenilske grupe (dijodfenil ili monojodfenil). Slobodne jodofenilske grupe se spajaju sa aktivisanom grupom na 4-C atomu jodotirozinske grupe, koja ostaje vezana u molekulu tireoglobulina. Rezultat ovoga spajanja je formiranje T4 ili T3 u zavisnosti od toga da li je došlo do spajanja dijodfenilne ili monojodfenilne grupe (Sinadinović, 1982).

Proces sinteze tireoidnih hormona je oksidativne prirode uz utrošak energije. Kataliziran je učešćem jedne od tireoidnih peroksidaza, možda nekom peroksidazom koja započinje oksidaciju jodida, budući da između ove dvije reakcije postoji sličnost (Ingbar, 1985).

TSH, glavni regulator sastava i funkcije tireoideje, stimuliše proces vezivanja. Nasuprot njemu niz antitireoidnih lijekova, zatim nedostatak joda i uticaj drugih fizičkih i hemijskih materija inhibišu proces vezivanja.

1.1.4.4. Uskladištenje i oslobadjanje hormona tireoideje

Jedina endokrina žlijezda koja može velike količine hormona sačuvati je tireoideja. Ovo ima homeostatske vrijednosti jer obezbjedjuje prolongiranu zaštitu, kada je koncentracija cirkulirajućih hormona smanjena zbog prestanka sinteze ovih

hormona. U normalnih osoba primjena antitireoidnih materija u trajanju od dvije sedmice prouzrokuje niže koncentracije T4 u serumu, dok plazma koncentracije TSH nisu povišene (Ingbar, 1985). Kako je ranije napomenuto, hormoni se deponuju u tireoglobulinu, smještenom u formi koloida u folikulima žlijezde. Mada se smatra da tireoglobulin nije prisutan u perifernoj krvi, imunohemijske analize ukazuju da je ovaj protein prisutan u plazmi normalnih osoba. Međutim, sumnja se da periferna hidroliza tireoglobulina doprinosi signifikantnom povećanju koncentracije T4 i T3 u cirkulaciji (Ingbar, 1985).

Oslobađanje hormona štitne žlijezde je višefazan proces u tireocitima. Započinje endocitozom tiroglobulina iz lumena folikula. Mikroresice apikalnog pola tireocita se uvijaju oko koloidnog sadržaja i formiraju vezikulu, koja unosi u ćeliju tireoglobulin. Dospjela u tireocit, tireoglobulinska kapljica se spaja sa lizozomima, mobilisanim sa bazalnog dijela tireocita. Na taj način nastaje fagolizozom. U njemu se vrši proteoliza tireoglobulina, pomoću endopeptidaza, lizozomskih organela i drugih hidrolitičkih enzima. Glavni proizvodi ovih reakcija su hormoni štitne žlijeze: tiroksin i trijodotironin, i jodotirozini. Slobodni hormoni, relativno male molekule na bazalnom polu tireocita, procesom difuzije kroz folikularnu i kapilarnu membranu se transpor-

tuju u cirkulaciju. Manji dio jodotirozina prelazi u krvotok, a veći dio podliježe procesima dehalogeniziranja pod dejstvom mikrozomske dehalogenaze. Tom prilikom gubi se jod koji se većim dijelom ponovo ugrađuje u molekul tireoglobulina. Ovaj dio joda je značajan za sintezu hormona štitne žlijezde, jer je veći od joda koji dospijeva iz cirkulacije. Manji dio joda dospijeva u cirkulaciju i zajedno sa jodom iz hrane čini ukupni jod krvi.

Nakon završene hidrolize fagolizozomi se pretvaraju u sekundarne lizosome. Oni se zatim premještaju u pravcu bazalnog pola tireocita.

Za razgradnju tiroglobulina nije uvijek potreban njegov ulazak u tireocit. Dokazano je prisustvo produkata hidrolize tiroglobulina u lumenu folikula i nije isključeno da se ona odigrava i intrafolikularno. Razgradnja tiroglobulina se vrši i izvan tireoideje, jer se nešto tiroglobulina nalazi i u cirkulaciji, u koju je dospio putem limfne drenaže.

TSH stimuliše mnoge karike sekretornih procesa. On utiče na egzocitozu apikalnih vezikula, migraciju lizosoma u apikalni pol ćelije, makropinocitozu koloida pseudopodnim formacijama finalnu hidrolizu tiroglobulina u fagolizozomima, kao i na otpuštanje tireoidnih hormona (van de Hove-Vandenbroucke, 1980).

Tireoidna žlijezda luči svaki dan približno 100 nmol T4, 8 nmol T3 i 2 nmol 3.3'.5'-trijodotironina (reverzni T3, rT3) (Chopra, 1976; Gavin i sar., 1977; Pittman i sar., 1971).

1.1.5. Transport tireoidnih hormona u krvi i ćeliji

Glavni sekretorni produkti normalne tireoideje T4 i T3, kao i produkti perifernog metabolizma ovih hormona vežu se čvrsto, ali reverzibilno za više proteina, sintetiziranih u jetri (Robbins i sar., 1978; Hocman, 1981). Elektroforezom plazme na filtarcionom papiru ustanovljeno je da postoje dva glavna proteina za koje se veže T4: tiroksin vezujući inter alfa globulin (TBG) i tiroksin vezujući prealbumin (TBPA). U ograničenom obimu T4 se također veže za albumine. T3 se veže uglavnom za TBG i u maloj mjeri za albumine, a ne veže se za TBPA. Vezani oblik tireoidnih hormona služi kao periferni veoma mobilni ekstratireoidni depo i sprečava nagle promjene u koncentraciji slobodne frakcije hormona. Skoro cjelokupna količina hormona u cirkulaciji se nalazi vezana za proteinske nosače (više od 99%) a samo neznatna količina T4 (0.05%) i T3 (0.3%) je u slobodnom obliku. Fiziološki su aktivne. Molekularna težina TBG je približno 54000 daltona, a koncentracija u normalnoj plazmi oko 2 mg/dl dostaje stabilna.

Jedan molekul TBG može da veže jedan molekul T4 ili T3, međjutim njegov afinitet vezivanja za T4 je mnogo veći nego za T3. Ima relativno dug poluživot u serumu od 5 dana. TBG je glavni vezujući protein i za rT3, ali mu je afinitet vezivanja niži nego za T3.

Koncentracija TBG u serumu se povećava u trudnoći i nakon primjene estrogena i kontraceptivnih sredstava. U bolesnika sa hipogamaglobulinemijama zapažen je visok nivo TBG u serumu. Smanjena koncentracija nadjena je poslije unošenja nekih lijekova (androgeni, salicilati), u pojedinim oboljelima jetre i bubrega. Različite organske komponente, uključujući fenitoin i salcilate, inhibiraju vezivanje hormona za TBG. U takvim stanjima, uprkos eutireoidizmu, T4 ostaje nizak.

Mjerenje koncentracije TBG može biti korisno u dijagnozi hipotireoidizma ili tireotoksikoze. Količnik ukupnog T4/TBG je u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom slobodnog T4 i zbog toga je bitno njegovo odredjivanje u procjeni hormonalnog statusa štitne žlijezde.

TBPA ima molekularnu težinu oko 55000 daltona. Njegova koncentracija u plazmi je 25 mg/dl. Poluživot u plazmi iznosi oko 2 dana. TBPA ne vezuje T3, ali zato vezuje trijodotironine, koji se po rasporedu joda razlikuju od T3.

Pored vezanih hormona za proteine plazme, u krvi se nalaze i slobodne frakcije tiroksina (FT4) i trijodotironina (FT3). Ispitivanja hormonskog vezivanja pored određivanja statičkih koncentracija slobodnih i vezujućih hormona u krvi, značajna su i u dinamskim aspektima hormonskog metabolizma. Dva faktora utiču na plazmatske koncentracije tiroksina: brzina ulaska u plazmu iz tireoideje i procesi koji utiču na njihovu eliminaciju iz plazme. Bez obzira da li je nivo produkcije T4 povišen, normalan ili snižen, ukupne koncentracije T4 u plazmi variraju inverzno brzini njegovog metaboličkog klirensa (Ingbar, 1985). Slobodni dio ukupnog T4 utiče na brzinu metaboličkog klirensa. Ovo može da objasni zašto sa nekim primarnim povećanjem u hormonskom vezivanju raste ukupna koncentracija T4 u plazmi, bez ikakvih promjena u tireoidnoj funkciji i zašto sniženo hormonsko vezivanje ima suprotne efekte. Serumske koncentracije T4 novorođenčeta su veće nego u odraslih. Uzrok su visoke koncentracije TBG u neonatalnoj plazmi, dok su koncentracije FT4 identične u obje kategorije. Ovo može da se odnosi i na T3. Iako potkrepljena mnogim podacima vezanim za hormonsko vezivanje i promjene u hormonskom metabolizmu, ova hipoteza je kritikovana zbog slučajeva u kojim promjene u hormonskom prometu nisu mogle biti objašnjene promjenama u ekstracelularnom vezivanju. Ovakav kritički stav izgleda neopravdan pošto se hipoteza ne odnosi na ekstracelularno vezivanje

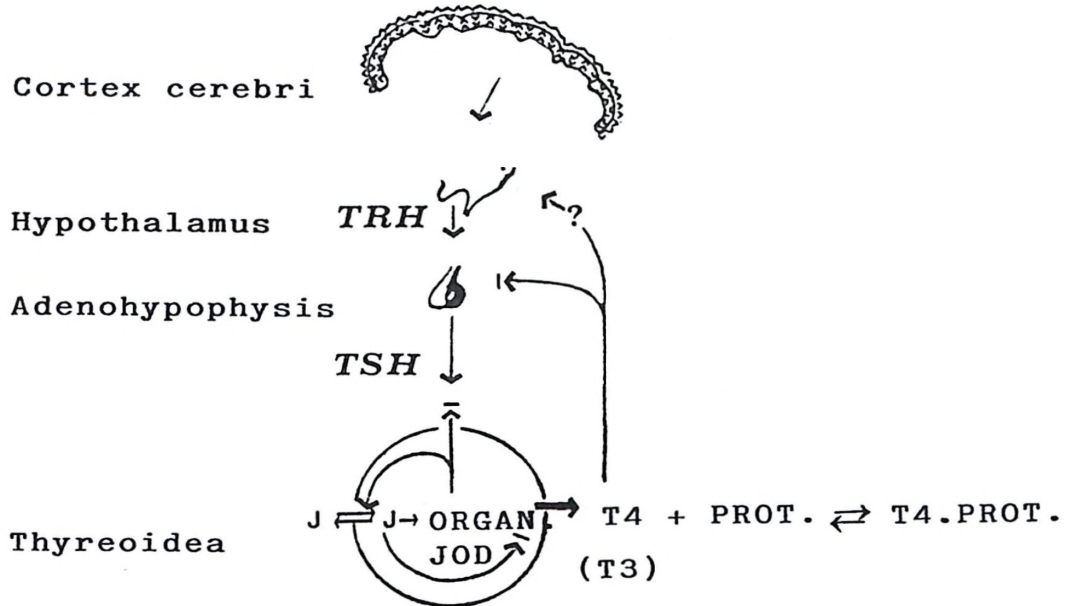
hormona kao jedinog regulatornog mehanizma, nego je vjerovatnije da ovo vezivanje ima izvjesnu važnu ulogu u hormonskom metabolizmu (Ingbar, 1985).

FT4 i FT3 se reverzibilnim reakcijama vežu za određena mjesta na površini ćelije. Karakteristike ovih mjesta su još uvijek nekompletno opisane. Medjutim, opisano je da tireoidni hormoni mogu izmijeniti strukturu površine ćelije (Baxter i sar., 1979). Posljednih godina mnoge studije objavljuju mehanizam kojim T3 ulazi u ćeliju.

Lein i Dowben (citirao Oppenheimer, 1985) na osnovu svojih ispitivanja sugerišu da tireoidni hormoni ulaze u ćelije jednostavnim procesima difuzije. Posebne studije Krenninga i sar. (1983) na izolovanom hepatocitu ukazuju da je za inicijalni ulazak T3 iz medijuma u ćeliju potrebna metabolička energija. Proteini koji vezuju T4 i T3 identifikovani su na citozolu mnogih tkiva različitih vrsti, uključujući i humanu jetru. Specifična vezujuća mjesta za T3, vjerovatno i za T4, prisutna su na nukleusu, mitohondriju i plazma membrani ćelija različitih organa. Transport T3 sa citozola u jedro se dešava slobodnom difuzijom (Oppenheimer, 1985).

1.1.6. Regulacija tireoidne funkcije

Funkcija tireoideje, kao i ostalih endokrinih organa, pre-



Slika 1 Faktori regulacije tireoidne funkcije

cizno je regulisana. Osovina hipotalamus-hipofiza-tireo-ideja predstavlja sistem, koji klasičnim "feedback" mehanizmom reguliše funkciju tireoideje (Slika 1).

Pored toga, autoregulatorni mehanizmi imaju važan zadatak jer je brzina hormonske sinteze osjetljiva na fluktuacije u postojećim potrebama za supstrat kao što su jodidi. Ovi mehanizmi stvaraju obrnutu povezanost izmedju glandularnih organskih jodida i brzine hormonskog formiranja.

Rad tireoideje prije svega kontroliše pituitarni tireostimulišući hormon (TSH). Ovaj hormon učestvuje u cjelokupnom intratireoidnom metabolizmu. TSH je glikoprotein sinteti-

zovan u tireotropnim ćelijama anteromedialnog dijela adenohipofize. Visoko prečišćeni preparati TSH različitih vrsta, uključujući i ljudski, ima molekularnu težinu između 28000 i 30000 daltona. Formiran je od alfa i beta subjedinice. Beta subjedinica je biološki aktivna. Dnevna sekrecija TSH iznosi od 50 do 200 mU, a poluživot u plazmi normalnih osoba je od 50 do 60 minuta. Brzina metaboličkog klirensa je između 25 i 75 ml/minut (Djurić i Nešović, 1985). Koncentracija TSH u humanom serumu je između 0.5 i 3 μ U/ml. Ove vrijednosti se upotrebljavaju kao internacionalni humani referentni standard. Cirkadijalne varijacije, karakteristične za noćni val, pojavljuju se prije sna i istupaju nezavisno od ritma kortizola ili fluktuacija serumskih koncentracija T4 i T3 (Ingbar, 1985).

Sekrecija, a kasnije i sinteza TSH, izazvana je tireotropnim rilizing hormonom (TRH) iz hipotalamusa. TRH se sintetizira u supraoptičkim i paraventrikularnim jezgrima hipotalamusa, odakle se transportuje i čuva u eminenciji mediani. Iz eminacije mediane putem portalnih vena, koje prolaze kroz hipofizarnu peteljku, dolazi do hipofize. Eksperimenti radjeni na hipotalamusu omogućili su postavljanje hipoteze da se TRH sintetiše na ergoplazmatičnom retikulumu ribozoma (Djurić, 1985). TRH je tripeptid sastavljen od tri aminokiseline: glutamina, histidina i prolina. Ćelije hipofize sadrže specifične receptore za vezivanje TRH. Putem ovih

receptora TRH ostvaruje svoje djelovanje na lučenje i sintezu TSH. Odgovor na TRH zahtijeva ekstracelularni kalcijum i oksidativni metabolizam unutar adenohipofize.

Mehanizam negativne povratne veze, neophodan za održavanje normalne funkcije tireoideje, prvenstveno se sastoji u uticaju cirkulirajućeg tireoidnog hormona na hipofizu. Mehanizam kojim hormoni štite žlijezde inhibiraju sekreciju TSH i efikasno antagonizuju dejstvo TRH, ostaje problematičan. Ispitivanja sve više dokazuju da pituitarno tkivo aktivno pretvara T4 u T3 i da je nastali T3 zajedno sa T3 iz plazme najbitniji u regulaciji TSH sekrecije (Oppenheimer, 1979; Ingbar, 1985). Pituitarna tkiva sadrže visok afinitet i ograničen kapacitet nuklearnih receptora za T3. Feedback inhibicija TSH sekrecije se odigrava na nuklearnom nivou inhibicijom sinteze RNA glasnika TSH (Oppenheimer, 1979). Regulacija sekrecije TSH može se desiti i na nivou receptora za TRH na površini tireotropnih ćelija. Ovo se ostvaruje na taj način što tireoidni hormoni smanjuju osjetljivost ovih receptora (Ingbar, 1985). Kada cirkulirajući tireoidni hormoni dostignu svoj optimalni nivo u određenog pacijenta, sekrecija TSH je svedena na minimum. Ako je smanjena koncentracija tireoidnih hormona, ili je u okviru normalnih vrijednosti, ali niska za pacijenta o kome se radi, koncentracija TSH se povećava (Landau, 1986).

Mada su TRH i tireoidni hormoni glavni regulatori TSH sinteze i sekrecije, i drugi faktori imaju značajnu ulogu. Somatostatin snižava odgovor na TRH. Primjena levodope umanjuje bazalne vrijednosti TSH u hipotireoidnih pacijenata, a istovremeno snižava i odgovor na TRH. Obrnuto blokada dopaminskih receptora metoclopramidom povećava bazalne vrijednosti TSH eutireoidnih i hipotireoidnih pacijenata, kao i odgovor na TRH (Ingbar, 1985).

TSH je glavni regulator morfologije i funkcije tireoideje. Ovaj hormon se veže za specifične receptore na plazma membrani tireoidne ćelije. TSH receptori imaju određene karakteristike i sadrže gangliozide koji imaju važnost u reakcijama vezivanja. Ciklični AMP je intracelularni regulator mnogih djelovanja TSH na tireoideju. Njegovo formiranje nastaje nakon aktiviranja enzimskog dijela receptora - adenilciklaze, koja pretvara ATP u ciklički ATP.

TSH stimulira aktivni transport joda, indukcijom specifičnog proteina, mogućeg nosača joda. On djeluje i na intratireoidni metabolizam joda. Proteoliza tireoglobulina i otpuštanje glandularni jodida ubrzano je pod dejstvom TSH. On djeluje na brzinu jodotirozinske dehalogenizacije, vjerovatno zbog povećanja NADPH. Pored toga stimuliše intratireoidnu potrošnju kiseonika, asimilaciju i oksidaciju glukoze putem hekso-monofosfatnog puta i tricikličnog ciklusa, fosfolipidni metabolizam i sintezu purinskih i piri-

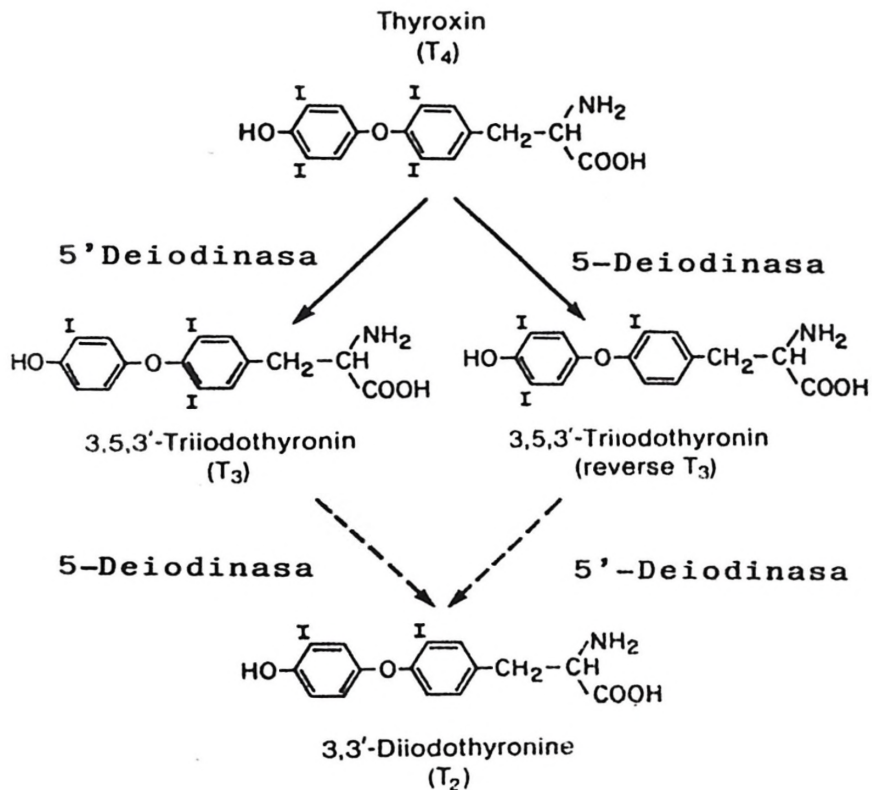
midinskih prekuzora, kao i njihovu inkorporaciju u nuklearne kiseline. Značajan je njegov uticaj na kataboličke i anaboličke procese u tireoideji.

1.1.7. Periferni metabolizam tireoidnih hormona

Aspekti perifernog metabolizma tireoidnih hormona su razmatrani upotrebom radioaktivno obilježenih hormona (Larsen, 1979; Barsano i sar., 1979). Glavni putevi razgradnje ovih hormona su procesi enzimske dejodinizacije. Oni imaju važnu ulogu u metabolizmu tireoidnih hormona. Pored toga, male količine ovih hormona se razlažu drugim putevima razgradnje, kao što su konjugacija fenilhidroksilnih grupa sa glukuronskom kiselinom i dekarboksilizacija i deaminacija alanske strane lanca (Gershengorn i sar., 1980).

Periferna monodejodinizacija T₄ je važna u produkciji plazme koncentracija visoko aktivnog T₃ i inaktivnog 3,3',5-trijodotironina (reverzni T₃ - rT₃) (Chopra i sar., 1978). Dejodinizacija se odigrava pod dejstvom dva enzima: 5'-monodejodinaze i 5-monodejodinaze. Enzim 5'-monodejodinaza udaljava atom joda iz vanjskog prstena molekule T₄, pri čemu nastaje visoko aktivni T₃. Enzim 5-monodejodinaza uklanja atom joda sa unutrašnjeg prstena molekule T₄, a kao rezultat ove reakcije nastaje inaktivni rT₃. U daljnim pro-

cesima dejodinizacije T₃ i rT₃ koji se odigravaju pod dej-
stvom istih enzima nastaju tri forme diiodotironina (T₂):
3,5-T₂, 3,3'-T₂ i 3',5'-T₂, (Slika 2). Iz diiodotironina
daljnim procesima monodejodinizacije nastaju dva tipa mono-
jodotironina (T₁): 3'T₁ i 3-T₁ (Ingbar, 1985).



Slika 2 Dejodinizacija tireoidnih hormona

Enzim 5'-monodejodinaza pokazuje visoki afinitet za rT₃
(Chopra, 1977; Hoffken i sar., 1978) i aktivniji je u pret-

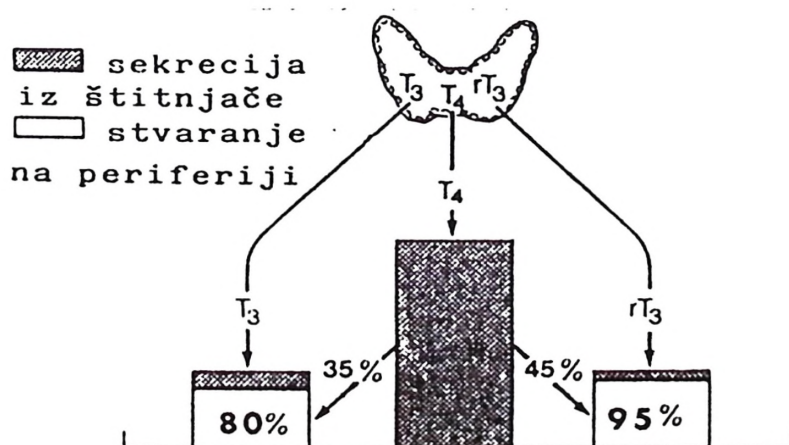
varanju rT3 u T2 od djelovanja na konverziju T4 u T3, pa je prema tome, rT3 dobar kompetitivni inhibitor konverzije T4 u T3 (Pittman i sar., 1960).

Enzimski procesi dejodinizacije hormona štitne žlijezde su ispitivani u mnogim tkivima (jetra, bubreg, mišići, koža, pluća, placenta, srce, slezena, hipofiza) (Huang i sar., 1985; Ikeda i sar., 1986; Hidal i sar., 1985; Slobodzinski i sar., 1985). Subcelularna lokalizacija ovih procesa još uvijek je predmet ispitivanja (Gershengorn i sar., 1980). Pretpostavlja se da je lokalizovana u naročitim partikulama ćelije, posebno u mikrozomalnoj frakciji (Huang i sar., 1985). U bubrezima vjerovatno da je 5'-dejodinaza lokalizovana u plazma membrani (Leonard i sar., 1977).

Periferna dejodinizacija je kompleksan proces i različito se odvija u pojedinim tkivima. Naime, uočena su dva tipa enzima 5'-dejodinaze koji su odgovorni za T3 neogenezu iz T4. Tip I enzima je predominantan u jetri i bubrezima, ima visoku K_M (Michaelis-ova konstanta) i visok V_{max} (brzina kojom se enzim veže za supstrat), a nekompetativno je inhibiran propiltiouracilom. Međutim, većina T3 udruženog sa nuklearnim receptorima ovih tkiva potiče iz cirkulacije. Tip II 5'-dejodinaze ima relativno nisku K_M i V_{max} i neosjetljiv je na propiltiouracil. Ovaj tip enzima je odgovoran za T3 neogenezu hipofize i centralnog nervnog sistema u normalnih pacova (Ingbar, 1985). Većina nuklearnog T3 ovih

tkiva proizveden je iz lokalne T3 neogeneze. Međutim, nije jasna korist različite T3 neogeneze na ovim mjestima, osim u promijenjenim fiziološkim stanjima. Kada su tireoidni hormoni u porastu, povišena je aktivnost 5'-monodejodineze za T4 u jetri, ali je snižena u hipofizi i mozgu. U hipotireoidizmu efekti su obrnuti. U toku gladovanja, primjene kortikosteroida i u induciranom dijabetesu snižena je aktivnost ovog enzima u jetri, ali ne u mozgu (Ingbar, 1985).

Od ukupne količine T4 koja se izluči iz štitne žlijezde u toku dana, 35% se procesima dejodinizacije pretvara u T3, a 45% u rT3. Količine T3 i rT3 nastale perifernom dejodinizacijom su veće od količine nastalih direktnom sekrecijom iz štitne žlijezde (Slika 3). Ovo navodi na zaključak da je T4



Slika 3 Mjesta stvaranja tireoidnih hormona

primarno prohormon (Chopra i sar., 1973; Ingbar, 1985). Inicijalna monodejodinizacija T4 je važna za metaboličku regulaciju. Mnoga skorašnja ispitivanja ukazuju da je u određenim stanjima T3 neogeneza umanjena i da može biti udružena sa deficitom aktivnih tireoidnih hormona na nivou tkiva, međutim, ovi podaci nisu dovoljno istraženi. Postoji niz kliničkih stanja pri kojima je smanjen značajno doprinos ekstratireoidalnog T3 ukupnoj dnevnoj proizvodnji T3 u serumu (Chopra i sar., 1978). Ove situacije se često nazivaju zajedničkim imenom "sindrom niskog T3" ili "sindrom eutireoidne bolesti". Karakterisan je varjabilnim serumskim koncentracijama T4, normalnim ili povećanim koncentracijama serumskog FT4, niskim T3 i normalnim ili povišenim rT3, uz normalne bazalne i TRH stimulišuće koncentracije TSH u plazmi (Cavalieri i sar., 1977; Chopra i sar., 1978; Landau, 1986).

Navodi se da je sposobnost tkiva da stvore T3 iz T4 usklađena lokalnim mehanizmom za regulisanje energetskeg metabolizma (Landau, 1986). Međutim, ispitivanja in vivo u pacova ukazuju da TSH direktno utiče na hepatičnu konverziju T4 u T3 (Ikeda i sar., 1986).

Serumske koncentracije T3 su nemjerljive u humanih fetusa do 30 sedmice gestacije, nakon čega se povisuju i pri rođenju iznose 0.78 nmol/L (Fisher i Klein, 1981). U toku

prvih pet do šest sati nakon rođenja, povećavaju se šest puta (Erenberg i sar., 1974). U humanih fetusa serumske koncentracije rT3 iznose više od 37.5 nmol/l u zadnjem tromjesečju i stalno opadaju do rođenja. Predpostavlja se da je fetalna 5'-dejodineza u svom djelovanju ograničena zbog niskih koncentracija neproteinskih sulfhidrilnih grupa u fetalnom tkivu (Fisher i sar., 1977), ili zbog niske koncentracije placentne 5'-dejodinaze (Rot i sar., 1981). Kao rezultat ovog stanja u fetalnoj krvi i amnionskoj tečnosti nalaze se vrlo niske koncentracije T3 (Gershengorn i sar., 1980). Veće prisustvo 5-dejodinaze u placentnom tkivu je razlog relativno visokih serumskih koncentracija rT3 u zadnjem tromjesečju trudnoće.

Redukovani jod, nastao u procesima dejodinizacije u obliku jodida, izlučuje se u žuč i mokreću. Tironinski ostaci se razlažu, pri čemu nastaje 2.4-dioksifenilalanin i p-oksifenil-pirogroždjana kiselina. Daljni proizvodi razgradnje tironina spadaju u glikogenoplastične supstance i djelimično ketogena jedinjenja.

Konjugacija fenolhidroksilnih grupa jodotironina sa glukuronskom kiselinom je značajna reakcija u metabolizmu navedenih hormona. Tiroksin se konjuguje sa glukuronskom kiselinom, dok T3 manje učestvuje u ovim reakcijama. Konjugacija se odigrava uglavnom u jetri, ali i u bubrezima i

drugim organima (Flock i sar., 1957) pod dejstvom mikro-zomalnog enzimskog sistema. Konjugovani hormoni sa glukuronskom i sumpornom kiselinom se izlučuju putem žuči i mokraće. Konjugat sa glukuronskom kiselinom u tankom crijevu se razlaže dejstvom bakterijskih enzima, nakon čega odvojeni T4 enterohepatičnom cirkulacijom ponovo dolazi u jetru. Ovo je poznato kao enterohepatično kruženje tiroksina.

Drugi važan put konjugacije fenolhidroksilnih grupa jedotironina je sa sulfatima, a ova konjugacija obuhvata i T3, kao i diiodotironine i monojodotironine. Sulfatni konjugati se mogu naći u krvi i ne podvrgavaju se enterohepatičnoj cirkulaciji (Gershengorn i sar., 1980). Ovaj konjugat se razlaže u tkivima pod dejstvom aril sulfataze.

Jedan od puteva metabolizma hormona štitne žlijezde je dezaminacija i dekarboksilizacija alaninske strane lanca. Dezaminacijom T3 i T4 nastaje trijodtiropropionska kiselina, odnosno tetrajodtiropropionska kiselina. Dekarboksilacijom T3 nastaje trijodtiroosirćetna kiselina (TRIAC), a dekarboksilacijom T4 tetrajodtiroosirćetna kiselina (TETRAC). Nastala jedinjenja imaju donekle slična izvjesna fiziološka dejstva ali i različita od dejstva tireoidnih hormona. Ona ulaze u krvotok, brzo se metaboliziraju procesima dejodinizacije i konjugacije, a putem bilijarne

ekskrecije se izlučuju iz organizma.

1.1.8. Mehanizam djelovanja tireoidnih hormona

Savremena saznanja o mehanizmu djelovanja tireoidnih hormona se zasnivaju na konceptu moderne biologije ćelije. Ovo podrazumijeva postojanje specifičnih celularnih receptora za hormone, vezivanje hormona za receptor i rezultate hormonskog djelovanja. Podrška ovom konceptu je postojanje primarnog i nezavisnog djelovanja tireoidnih hormona na mjestima kao što su nukleus, mitohondrije i membrana plazme (Oppenheimer, 1979; Oppenheimer, 1985; Larsen, 1982; Baxter i sar., 1979). Mada su receptori opisani prije 15 godina, definitivna izolacija nije saopštena (Oppenheimer, 1985). Nuklearni receptori prvo su otkriveni na nukleusu tireotrofa pacova, a zatim su slični receptori indentifikovani na jedrima ćelija jetre, bubrega, srca, mozga i limfocita. U čovjeka nuklearni receptori za T3 otkriveni su u jetri, bubregu i limfocitima (Ingbar, 1985). Sam receptor je jedna integralna komponenta većih hromatinskih fragmenata sastavljenih od nehistskih bjelančevina (Oppenheimer, 1985). U kulturi pituitarnih ćelija nadjene su dvije vrste receptora različitih molekularnih težina: 47000 i 57000 daltona (Pascual i sar., 1980). Karakteristika ovih receptora je da imaju nizak kapacitet i visok afinitet za T3.

Saturacija nuklearnih receptora za T3 u pojedinim tkivima je različita. Nuklearni receptori tireotropnih ćelija su saturirani 78%, hepatocita 48% i ćelija bubrega 53% (Larsen, 1982).

Bazična jedinica djelovanja tireoidnih hormona je kompleks trijodtironin nuklearni receptor (Oppenheimer, 1979). Vežan za receptor nukleusa, T3 djeluje na ključne enzime u sintezi proteina. Dokazano je da djeluje na sintezu i aktivnost enzima mRNA-polimeraze (DeGroot i sar., 1977), neophodnog za transkripciju specifične mRNA (Oppenheimer, 1979). Veživanje RNA polimeraze za njen promotor je presudan stepen u regulaciji genske ekspresije (De Robertis., 1980). Medjutim, gotovo ništa nije poznato o preciznosti molekularnog mehanizma kompleksa T3-receptor u regulaciji genske ekspresije (Oppenheimer, 1985). Zna se da T3 povećava koncentraciju specifične mRNA za hormon rasta u somatotrofnim ćelijama i za alfa 2-mikroglobulin u jetri pacova (Ingbar, 1985; Oppenheimer, 1985). Pored toga, sinteza i sekrecija normalnih količina hormona rasta zahtijeva adekvatnu opskrbu tireoidnim hormonima (Ingbar, 1985). U jetri multiplikativnim interakcijama između nekog signala iz kompleksa T3-nuklearni receptor i nekog signala stvorenog u metabolizmu ugljikohidrata, nastaje indukcija specifične mRNA koja kodira S₁₄ protein. Prisustvo mRNA_{S14} u lipogenim tkivima (jetra, masno tkivo, tkivo mliječne žlijezde) ukazuje da je

S₁₄ protein uključen na izvjestan način u sintezi, taloženju i degradaciji masnih kiselina (Oppenheimer, 1985).

Djelovanje tireoidnih hormona na nivou mitohondrija je značajno s obzirom da su mitohondrije prije svega respiracioni centri u kojima se odigrava krajnja faza bioloških oksidacija: ciklusa trikarbonskih kiselina, transfer elektrona sa supstrata na molekularni kiseonik duž respiratornog lanca i sinteza ATP (De Robertis, 1980).

Mjesto djelovanja ovih hormona na mitohondriju je lipoproteinske prirode. In vivo i in vitro T3 i T4 stimulišu mitohondrijalnu proteinski sintezu, povećavaju nosač koji prihvata ADP u mitohondriju hepatocita pacova i posreduju u stvaranju ATP (Ingbar, 1985). Rezultat djelovanja tireoidnih hormona na nivo mitohondrija je povećanje broja respiratornih jedinica, brzine potrošnje kiseonika i raspoloživog visokoenergetskog fosfata.

Tireoidni hormoni svoje djelovanje ostvaruju i na nivou ćelijske membrane. Mjesta za vezivanje T3 su otkrivena u veoma prečišćenim frakcijama plazma membrane hepatocita i timocita pacova. Ona posjeduju veliki afinitet i ograničen kapacitet za T3. In vitro transport 2-deoxyglucose T3 povećava u kulturi ćelija miokarda embriona pileta i sveže izolovanim timocitima pacova (Ingbar, 1985). Ovi hormoni indu-

ciraju povećanje celularnog cikličnog AMP i stimulišu aktivnost adenil-ciklaze u preparatima plazma membrane timocita (Ingbar, 1985). U fiziološkim koncentracijama T3 i T4 brzo uvećavaju aktivnost Ca-ATPase u humanim eritrocitima i u miokardialnim sarkolemama kunića (Davis i sar., 1982).

1.1.9. Dejstvo tireoidnih hormona na metaboličke procese

Tireoidni hormoni su veoma bitni u mnogobrojnim metaboličkim procesima. Utiču na nivo i aktivnost mnogih enzima, metabolizam substrata, vitamina, brzinu sekrecije i degradacije gotovo svih drugih hormona. Posreduju u odgovoru target tkiva pojedinih hormona na njihovo djelovanje (Ingbar, 1985).

Iako je poznato da tireoidni hormoni stimulišu stvaranje toplote, precizan mehanizam ovih efekata za sada je nepoznat. Tireoidni hormoni omogućavaju pravilan tok oksidacionih procesa u okviru respiratornog lanca. Postoje mišljenja da su kalorigeni efekti tireoidnih hormona povezani sa aktivnošću membranskog enzima Na-K-ATPase (Edelman i sar., 1974). Aktivnost ovih enzima reguliše fluktuaciju intra i ekstracelularnog natrijuma i kalijuma. Energija potrebna za ovaj proces nastaje hidrolizom ATP.

Povećana aktivnost ATP-ase, kao odgovor na tireoidne hormone, nadjena je u jetri pacova, skeletnoj muskulaturi,

tankom crijevu, bubregu i srcu. Medjutim, poznato je da T3 povećava pasivni izlazak K iz hepatocita pacova, promjenu koja prethodi povećanju aktivnosti Na-K-ATP-ase inducirane ovim hormonima. Prema tome, efekat enzima može biti sekundaran (Haber i sar., 1982). Stoga ostaje da se razjasni uloga Na-K-ATP-ase u kalorigenim efektima tireoidnih hormona (Tobin i sar., 1979).

Uticao je tireoidnih hormona na metabolizam bjelančevina se zasniva na njihovim fundamentalnim djelovanjima. Fiziološko dejstvo ovih hormona na metabolizam bjelančevina je naročito značajno za rast i razvoj organizma. Utiče na sintezu bjelančevina različitih tkiva kao što su: hemoglobin, proteini centralnog nervnog sistema, mišići i koštano tkivo. Ispitivanja na mozgu hipotireoidnih životinja su otkrila slab razvoj aksona i dendritičnih mreža, umanjene mijelinizacije, kao i deficit biohemijskog razvoja. Djelovanje ovih hormona na metabolizam bjelančevina zavisi od metaboličkog stanja primaoca i od veličine ordinirane doze. U tireoidektomiranih pacova umjerene doze T4 povećavaju proteinsku sintezu i snižavaju ekskreciju nitrogena, a velike doze inhibiraju sintezu proteina i uvećavaju koncentraciju slobodnih aminokiselina u plazmi, jetri i mišićima (Ingbar, 1985). Isto tako u hipotireoidnih ljudi i životinja rast je retardiran. Nakon primjene adekvatne

doze oporavlja se rast, a pri primjeni velikih doza dolazi do njegove inhibicije.

Tireoidni hormoni direktno ili posredstvom drugih hormona učestvuju u regulaciji metabolizma ugljikohidrata. Povećavaju brzinu intestinalne apsorpcije glukoze i galaktoze, stimulišu ulazak glukoze u ćelije perifernih tkiva, regulišu uksladištenje glikogena i koče glikogenolizu. Vjerovatno da tireoidni hormoni regulišu i veličinu glikogenolize i hiperglikemijske akcije epinefrina.

Male doze ovih hormona u prisustvu insulina povećavaju sintezu glikogena u pacova, a veće stimulišu hepatičnu glikogenolizu (Ingbar, 1985). Mehanizam i značaj ovakvih djelovanja je nepoznat (Sestoft, 1980). Dobrovoljcima koji su primali T3, povećana je glukoneogeneza (Sandler i sar., 1983).

Tireoidni hormoni stimulišu praktično sve aspekte metabolizma masti, uključujući sintezu, mobilizaciju i degradaciju (Ingbar, 1985). Hepatična sinteza triglicerida je povećana vjerovatno kao rezultat raspoloživog glicerola i slobodnih masnih kiselina, mobiliziranih iz masnih ćelija pod dejstvom ovih hormona. Oni utiču na oksidaciju slobodnih masnih kiselina, čime se mogu djelimično objasniti kalorigenički efekti. Djeluju na lipolizu u adipoznom tkivu putem ciklič-

nog AMP-og sistema ili posredstvom drugih lipolitičkih hormona kao što su kateholamini, hormon rasta, glukokortikoidi i glukagon.

Stimulišu eliminaciju holesterola pojačanom sekrecijom, ili njegovu konverziju u žučne kiseline. Hiperholesterinemija je jedan od znakova hipotireoidnog stanja.

Metabolizam vitamina je takodje pod uticajem tireoidnih hormona. Potrebni su za sintezu vitamina A iz karotina, kao i za konverziju ovog vitamina u retini. U hipotireoidizmu serumske koncentracije karotina su povišene i mogu dati žutu nijansu boji kože. Pored toga, fosforilizacija piridoksina u piridoksal-5-fostaf i sinteza piridin nukleotida iz nikotinamida može biti defektna u tkivima hipotireoidne životinje.

1.1.10. Uticaj netireoidnih bolesti i stanja na serumske koncentracije tireoidnih hormona

Rodjenje izaziva značajne promjene u koncentraciji tireoidnih hormona ploda. Neposredno nakon rođenja srednje vrijednosti koncentracija TSH u serumu iznose aproksimativno 9 μ U/ml, a u sljedećih 30 minuta zabilježen je nagli porast koji dostiže maksimum od 85 μ U/ml ("neonatalni TSH talas"). U novorodjenčadi rođenih carskim rezom, urednih vitalnih funkcija, promjene u serumskim koncentracijama TSH su prib-

ližno iste kao u onih rođenih prirodnim putem (Fisher i Odell, 1969). Istovremeno sa povećanjem serumskih koncentracija TSH, raste i serumski nivo T3, kao i ukupni i slobodni T4 (Walfish, 1981), s tim što povećanje serumskih koncentracija T3 većim dijelom prouzrokuju povećane ekstrati-reoidalne konverzije T4 u T3 (Ingbar, 1985). Niske serumske koncentracije T3 pri rođenju se povećavaju na adultne vrijednosti u toku prve dvije do tri sedmice postnatalnog života (Fisher i sar., 1981). Serumske koncentracije rT3 poslije rođenja, poredjene sa majčinskim koncentracijama i koncentracijama odraslih, mnogo su veće i približuju se koncentracijama odraslih već u prvoj sedmici postnatalnog života (Fisher i sar., 1981). U perinatalnom periodu reducirana je jodotirozin beta monodejodinizacije T4 u rT3, što dovodi do niskih koncentracija T3 i visokih koncentracija rT3. Postnatalni period prati aktivacija jodotirozin beta monodejodinizacije, što je rezultirano povećanju T3 neogeneze i padom koncentracija rT3 (Fisher i sar., 1981).

Neposredno nakon rođenja povišene su srednje vrijednosti koncentracije TBG, vjerovatno pod uticajem visokih koncentracija estrogena u majčinoj i fetalnoj krvi u toku trudnoće (Walfish, 1984).

Različite karakteristike sindroma eutireoidne bolesti (nizak T3) su posmatrane u bolestima prematurne novorođenčadi (Fisher i sar., 1981). Nizak T3 nije samo posljedica slabi-

je funkcionalne maturacije tireoidne funkcije, već može da bude i rezultat djelovanja netiroidnih bolesti na različite aspekte tireoidnog metabolizma (Chopra i sar., 1978). Relativno smanjenje ranog neonatalnog TSH talasa može biti posljedica stresa i hipoksije, a vidno sniženje nivoa T3 u krvi u prvih 12 časova poslije rođenja može nastati zbog sekundarne inhibicije periferne konverzije T4 u T3 (Fisher i sar., 1981). Fiziologija niskog T3 može biti povezana dijelom sa relativnom ili apsolutnom malnutricijom prematura jer je poznato da su gubitak na tjelesnoj masi i malnutricija udruženi sa niskim serumskim koncentracijama T3 (Chopra i sar., 1978).

U dosadašnjim istraživanjima postoji malo podataka o uticaju hipoksije i stresa na koncentracije tireoidnih hormona, tireotropina i TBG u krvi novorođenčadi rodjene carskim rezom, sa urednom tjelesnom masom.

U odraslih je zapažen pad serumskih koncentracija T3 u toku totalne kalorijske deprivacije (Portnay i sar., 1974). U ovim stanjima serumske koncentracije ukupnog T4 ostaju nepromijenjene, a koncentracije FT4 mogu biti lagano povišene. Kinetičke studije jasno pokazuju da je pad serumskih koncentracija T3 odraz snižene periferne konverzije T4 u T3, a ne promjena u njegovom metaboličkom klirensu (Ingbar, 1985). Pad serumskih koncentracija T3 praćen je recipročnim povećanjem serumskih koncentracija rT3. Ovo nije rezul-

tat povećanog stvaranja rT3, već smanjenja brzine njegovog metaboličkog klirensa. Uprkos sniženju serumskih koncentracija T3, bazalne serumske koncentracije TSH ostaju nepromijenjene, a odgovor na TRH takodje je nepromijenjen ili blago snižen. Abnormalne koncentracije serumskog T3 i rT3 u toku gladovanja se brzo vraćaju normalnim, nakon primjene malih količina čistih ugljikohidrata, što nije slučaj sa primjenom proteina i masti (Ingbar, 1985). Uticaj proteinskoenergetske pothranjenosti na koncentraciju tireoidnih hormona u serumu dojenačke dobi, za razliku od odraslih, nije razjašnjen (Ingenbleek, 1980). Dugotrajna malnutricija u djece producira iregularno povišene bazalne i TRH stimulišuće serumske koncentracije TSH, tako da postoje mišljenja da se radi o latentnom hipotireoidizmu (Pimstone i sar., 1973). Niske koncentracije T3 mogle bi biti udružene sa slabijom aktivnošću enzima 5'-monodejodinaze (Ingenbleek, 1975), čime bi se moglo objasniti i povećanje serumske koncentracije rT3.

Iako su u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip I evidentirane promjene u serumskim koncentracijama tireoidnih hormona, tačan mehanizam nastajanja ovih promjena nije razjašnjen i veoma je aktuelan istraživački problem (Castels, 1984; Nikezić i sar., 1985; Bernanscone i sar., 1984; Salardi i sar., 1984). Uočeno je da deficit insulina

i poremećen metabolizam glukoze i ketoacidoza (Alexander i sar., 1982; Castels, 1984), mogu imati uticaj na sniženje koncentracija tireoidnih hormona u serumu. U neliječenih pacijenata zabilježene su niže serumske koncentracije T3, T4, FT4 i snižen odnos T3:T4, kao i porast rT3 (Castels, 1984; Salardi i sar., 1984; Saunders i sar., 1978). Promjene u serumskim koncentracijama TSH nisu zapažene (Castels, 1984; Nikezić i sar., 1985; Bernanscone i sar., 1984), iako su Naeije i sar. (1978) uočili slab odgovor TSH nakon stimulacije sa TRH u ketoacidozi i nekoliko dana pošto je postignuta dobra kontrola bolesti.

Promjene nastale u organizmu dojenčeta u toku metaboličke acidoze mogle bi imati uticaj na koncentraciju tireoidnih hormona u serumu, kao i na njihov metabolizam u jetri. Međutim, danas još nema podataka u literaturi o uticaju metaboličke acidoze u dojenčadi na koncentracije tireoidnih hormona u serumu. Iako je uloga intracelularnog pH na procese monodejodinizacije tiroksina na periferiji nejasna, upravo ona može biti potencijalno interesantna (Gershengorn i sar., 1980).

Jetra ima važnu ulogu u produkciji, transportu i katabolizmu tireoidnih hormona (Ingenbleek, 1980). U njoj se vrši sinteza specifičnih T4 i T3 proteinskih nosača (Hocman, 1981), glavno je mjesto ekstratiroidne konverzije T4 u T3

(Chopra i sar., 1975). Kodding i sar., (1976) su ukazali da niske koncentracije ukupnog T4 i rT3 ukazuju na lošu prognozu ove bolesti, a Hepner i Chopra (1979) da je odnos rT3:T3 u bliskoj korelaciji sa stepenom slabljenja hepatocelularne funkcije. Istovremeno sa stepenom oštećenja hepatocita, padaju i serumske koncentracije TBG (Grun, 1985). U ranoj fazi akutnog virusnog hepatitisa serumske koncentracije TBG su povišene i prouzrokuju povišenje ukupnih serumskih koncentracija T4 (Schussler i sar., 1978).

Mnoge supstance mogu inducirati sintezu hepatičnih enzima, praćenu udruženom proliferencijom endoplazmatskog retikuluma i povećanje težine jetre (Green, 1978). Farmakološke doze svih barbiturata pojačavaju aktivnost hepatičnih mikrozo- malnih enzima, primarno, kao rezultat povećanog enzimskog sadržaja (Bertino i sar., 1986).

U eksperimentima na pacovima koji su primali velike doze fenobarbitona (100 mg/kg) u toku nekoliko dana, primijećen je porast u težini jetre, kao i pojačano hepatično prihva- tanje T4 i T3 (Oppenheimer i sar., 1968; Oppenheimer i sar., 1970). Dejodinizacija T4, ali ne i T3 pod dejstvom ovih lijekova, povećana je (Oppenheimer i sar., 1968). Biološka aktivnost T4 je smanjena dejstvom barbiturata (Oppenheimer i sar., 1971), što upućuje da ovi lijekovi povećavaju de- jodinizaciju vanjskog prstena molekule T4, odnosno povećana

je sinteza 5'-monodejodinaze. Dosadašnja istraživanja o djelovanju barbiturata na metabolizam tireoidnih hormona i nova saznanja o djelovanju hepatičnih enzima na periferni metabolizam ovih hormona, sugerišu rješenja koja bi doprinijela novim saznanjima o djelovanju ovog lijeka na periferni metabolizam tireoidnih hormona. S obzirom da se ovaj lijek u dječijem dobu dugotrajno primjenjuje pri liječenju epilepsije, to bi pomoglo ljekaru terapeutu u praćenju ovih bolesnika.

1.2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je poduzeto sa ciljem da se na osnovu bazalnih serumskih koncentracija T3, T4, FT4, rT3, TBG, TSH, kao i TRH stimulišućih koncentracija TSH ispita učestalost "sindroma eutireoidne bolesti" u djece sa slijedećim patološkim stanjima:

- a) asfiktična novorođenčad, rođena carskim rezom, ocijenjena Apgar-indexom od 2 do 6 bodova;
- b) dojenčad sa proteinskoenergetskom pothranjenošću;
- c) djeca oboljela od šećerne bolesti tip I sa različitim stepenom metaboličke kontrole bolesti (stabilni i nestabilni dijabetes, dijabetična ketoacidoza);
- d) dojenčad sa metaboličkom acidozom;
- e) djeca oboljela od virusnog hepatitisa A (blaži i teži oblik bolesti);
- f) djeca koja primaju u kraćem i dužem periodu fenobarbiton kao antiepileptik.

1.3. RADNA HIPOTEZA

Danas se smatra da je tiroksin, glavni sekretorni produkt štitne žlijezde, prohormon iz kojeg pod dejstvom enzims-kih procesa monodejodinizacije na periferiji nastaju akti-vni hormon trijodotironin i neaktivni hormon reverzni trijodotironin. Proces monodejodinizacije se odigrava uglav-nom u jetri i bubrezima, a znatno manje u ostalim tkivima. U krvi odraslih teško oboljelih pacijenata sa urednom funk-cijom štitne žlijezde, uočene su promjene u koncentracija-ma tireoidnih hormona. Ovako stanje je nazvano "sindrom eutireoidne bolesti". Sindrom karakterišu: niske koncen-tracije ukupnog i slobodnog trijodotironina, normalne ili povišene serumske koncentracije reverznog trijodotironina, varijabilne serumske koncentracije tiroksina sa normalnim ili povišenim slobodnim tiroksinom i normalne serumske koncentracije tireotropina.

Učestalost sindroma eutireoidne bolesti ili sindroma niskog T3 u djece oboljele od šećerne bolesti tip I izučavan je u svijetu uglavnom u pojedinim stanjima, na primjer nestabil-ni dijabetes ili ketoacidoza, a dovodjen je u vezu sa skre-tanjem metaboličke konverzije ka rT3. Medjutim, dijabetes kao cjelina (stabilni i nestabilni dijabetes i ketoacidoza) sa najznačajnijim produktima metabolizma tiroksina (rT3 i T3)

veoma je malo izučavan. Pored toga, ovaj metabolizam malo je istraživan i u nekim čestim patološkim stanjima dječije dobi (malnutricija, hepatitis, uticaj perinatalnih faktora), kao i u djece koja boluju od epilepsije liječene fenobarbitonom.

Naša je pretpostavka da je eutireoidna bolest u ovim stanjima dosta česta, a da je njen nastanak, slično dijabetesu, zasnovan na umanjenju enzimske konverzije T4 prema aktivnom T3.

Kako ova metabolička konverzija T4 nije u svim navedenim stanjima u potpunosti dokazana, a smatramo da postoji, to su planirana istraživanja imala za cilj da provjere ovu pretpostaku.

II P A C I J E N T I I M E T O D E

2.1. IZBOR ISPITANIKA

Prospektivnim istraživanjem u periodu od tri godine (1985 - 1987) obradjeno je ukupno 283 ispitanika. Istraživanje je izvodjeno na Klinici za dječije bolesti u Tuzli, Odjeljenju nuklearne medicine Interne klinike u Tuzli, dijelom na Klinici za zarazne bolesti u Tuzli i Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli. Kontrolne grupe su sačinjavala zdrava djeca različite životne dobi. Ostali pacijenti, klinički eutiroidni, podijeljeni su u šest grupa prema različitim patološkim stanjima.

2.1.1. Kontrolne grupe

Prvu kontrolnu grupu je činilo 20 zdrave, na vrijeme rođene novorođenčadi, 9 ženskog i 15 muškog pola, tjelesne mase od 3 do 3.8 kg ($\bar{X} \pm SD, 3.4 \pm 0.2$) i tjelesne dužine od 50 do 60 cm ($\bar{X} \pm SD, 54.1 \pm 2.4$). Apgar index u prvom minutu nakon rođenja je iznosio od 8 do 9 bodova ($\bar{X} \pm SD, 8.5 \pm 0.5$), a nakon petog minuta 9 bodova ($\bar{X} \pm SD, 9.0 \pm 0$).

Drugu kontrolnu grupu je predstavljalo 29-ero eutrofične dojenčadi, 19 ženskog i 8 muškog pola, uzrasta od 6.5 do

12.5 mjeseci ($\bar{X} \pm SD$, 7.9 ± 1.9), tjelesne mase od 6.7 do 11.7 kg ($\bar{X} \pm SD$, 8.8 ± 2.9), tjelesne dužine od 63 do 87 cm ($\bar{X} \pm SD$, 73.1 ± 5.6). Vrijednosti hemoglobina periferne krvi su iznosile od 7 do 8 mmol/l ($\bar{X} \pm SD$, 7.8 ± 0.4), proteina seruma od 63 do 82 g/L ($\bar{X} \pm SD$, 70.6 ± 5.1) i albumina od 37 do 59 g/L ($\bar{X} \pm SD$, 47.1 ± 5.3).

Treću kontrolnu grupu je činilo 30-ero zdrave djece, 16 ženskog i 14 muškog pola, uzrasta od 6 do 14 godina ($\bar{X} \pm SD$, 10.1 ± 2.7).

2.1.2. Grupe ispitanika prema različitim patološkim stanjima

Prva grupa ispitanika je formirana od 17-ero asfikične novorođenčadi na vrijeme rodjene carskim rezom, 7 ženskog i 10 muškog pola, tjelesne mase od 3 do 4.6 kg ($\bar{X} \pm SD$, 3.6 ± 0.4) tjelesne dužine od 48 do 55 cm ($\bar{X} \pm SD$, 53.0 ± 2.8). Apgar-index u prvom minutu nakon rođenja je iznosio od 2 do 6 bodova ($\bar{X} \pm SD$, 4.5 ± 0.9), a nakon petog minuta od 5 do 9 bodova ($\bar{X} \pm SD$, 7.7 ± 1.1).

Drugu grupu ispitanika je predstavljalo 20-ero dojenčadi sa metaboličkom acidozom, hospitalizovani zbog akutnog dija-realnog sindroma, 8 ženskog i 12 muškog pola, uzrasta od 5.5 do 12 mjeseci ($\bar{X} \pm SD$, 8.5 ± 2.8), tjelesne mase od 6

do 11 kg ($\bar{X} \pm SD$, 8.1 ± 1.5), tjelesne dužine od 60 do 80 cm ($\bar{X} \pm SD$, 68.5 ± 5.3). Vrijednosti pH periferne krvi su iznosile od 7.0 do 7.2 ($\bar{X} \pm SD$, 7.1 ± 0.06) i ukupnih bikarbonata od 6.0 do 14.9 mmol/l ($\bar{X} \pm SD$, 10.3 ± 2.7).

Treću grupu ispitanika je sačinjavalo 22-oje hipotrofične dojenčadi, uzrasta od 6 do 12 mjeseci ($\bar{X} \pm SD$, 9.8 ± 3.5), 9 ženskog i 12 muškog pola, tjelesne mase od 2.9 do 9.3 kg ($\bar{X} \pm SD$, 5.2 ± 2.0), tjelesne dužine od 45 do 81 cm ($\bar{X} \pm SD$, 63.0 ± 9.0). Vrijednosti hemoglobina periferne krvi su iznosile od 4.5 do 7 mmol/L ($\bar{X} \pm SD$, 5.9 ± 0.6), proteina seruma od 48 do 68 g/L ($\bar{X} \pm SD$, 58.0 ± 5.9) i albumina od 22 do 52 g/L ($\bar{X} \pm SD$, 32.9 ± 6.3).

Četvrta grupa ispitanika je formirana od 62 pacijenta oboljela od šećerne bolesti tip I. Svi ispitanici su primali visokoprečišćene monokomponentne svinjske insuline (Actrapid MC i Monotard MC "Novo" Kopenhagen) dva puta dnevno. Ova grupa ispitanika je podijeljena na tri podgrupe u odnosu na stepen metaboličke kontrole bolesti.

Prvu podgrupu je činilo 27-ero ispitanika, sa dobro regulisanom bolesti, 14 ženskog i 13 muškog pola, uzrasta od 4.7 do 16 godina ($\bar{X} \pm SD$, 11.7 ± 3.3). Vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) su iznosile od 5.5 do 10.0% ($\bar{X} \pm SD$, 8.3 ± 1.3).

Drugu podgrupu smo formirali od 19-ero ispitanika u kojih je bolest bila slabo regulisana, 9 ženskog i 10 muškog pola, uzrasta od 7 do 16 godina ($\bar{X} \pm SD$, 12.7 ± 2.9). Vrijednosti HbA1c su iznosile od 11.1 do 19.3% ($\bar{X} \pm SD$, 14.7 ± 2.4).

Treća podgrupa je sačinjena od 16-ero ispitanika u ketoacidozi, 10 ženskog i 5 muškog pola, uzrasta od 5.5 do 16 godina ($\bar{X} \pm SD$, 12.6 ± 3.4). Vrijednosti pH periferne krvi su bile od 6.9 do 7.3 ($\bar{X} \pm SD$, 7.1 ± 0.1) i ukupnih bikarbonata od 2.2 do 15 mmol/L ($\bar{X} \pm SD$, 9.8 ± 3.8). Sadržaj HbA1c je iznosio od 8.2 do 15.3% ($\bar{X} \pm SD$, 12.3 ± 2.1).

Peta grupa ispitanika je sastavljena od 45 pacijenata oboljela od virusnog hepatitisa A. Na osnovu kliničkog nalaza i rezultata laboratorijskih ispitivanja, ispitanici ove grupe su podijeljeni u dvije podgrupe.

Prvu podgrupu smo formirali od pacijenata u kojih su klinička slika i rezultati laboratorijskih ispitivanja ukazali na blaži oblik bolesti. Podgrupu je predstavljalo 27 ispitanika, 10 ženskog i 17 muškog pola, uzrasta od 6 do 15 godina ($\bar{X} \pm SD$, 11.1 ± 2.8). Vrijednosti asparat-aminotransferaze seruma (AST) su iznosile od 1527 do 9255 nkat/L ($\bar{X} \pm SD$, $4714,9 \pm 2215$), alanin-aminotransferaze seruma (ALT) od 2025 do 15940 nkat/L ($\bar{X} \pm SD$, $10010,7 \pm 3727,0$) i ukupnog bilirubina od 16 do 180 $\mu\text{mol/l}$ ($\bar{X} \pm SD$, 59.6 ± 43.3).

Druga podgrupa je sačinjena od pacijenata u kojih su klinička slika i laboratorijski nalazi ukazivali na teži oblik oblosti. Podgrupu je činilo 18 pacijenata, 10 ženskog i 7 muškog pola, uzrasta od 4.5 do 15 godina ($\bar{X} \pm SD$, 10.1 ± 2.8). Serumske koncentracije AST su iznosile od 10520 do 36560 nkat/L ($\bar{X} \pm SD$, 17785.9 ± 7025.5) ALT od 14184 do 33090 nkat/L ($\bar{X} \pm SD$, 21811 ± 5288.2) i ukupnog bilirubina od 16.8 do 240 $\mu\text{mol/L}$ ($\bar{X} \pm SD$, 98.8 ± 67.3).

Šesta grupa ispitanika je formirana od 38 pacijenata koji su primali fenobarbiton u obliku monoterapije kao antiepileptik. S obzirom na dužinu primanja ovog lijeka, ispitanici su podijeljeni u dvije podgrupe.

Prva podgrupa je sastavljena od 23 pacijenta (lijek su primali dva dana), 12 ženskog i 11 muškog pola, uzrasta od 6 do 14.5 godina ($\bar{X} \pm SD$, 8.7 ± 2.7). Koncentracije fenobarbitona u krvi su iznosile od 100 do 310 $\mu\text{mol/L}$ ($\bar{X} \pm SD$, 155.3 ± 46.8).

Druga podgrupa je sastavljena od 15 ispitanika (fenobarbiton su primali šest i više mjeseci), 6 ženskog i 9 muškog pola, uzrasta od 5 do 13 godina, ($\bar{X} \pm SD$, 8.7 ± 2.1). Koncentracije fenobarbitona u krvi su iznosile od 65 do 143 $\mu\text{mol/L}$ ($\bar{X} \pm SD$, 93.2 ± 29.1).

U svakoj navedenoj grupi određeni su laboratorijski nalazi i drugi parametri. Oni su, pored kliničke slike, bili karakteristični za pojedine grupe.

Vitalnost novorodjenčadi (prva kontrolna grupa i prva grupa ispitanika) nakon rođenja ocjenjivali smo na osnovu Apgar skora prvog i petog minuta nakon rođenja. Za asfiktičnu novorodjenčad smatrali smo onu koja su ocijenjena Apgar skorom od 4 do 7 bodova (Brumec i Dragić, 1977) prvog minuta nakon poroda.

Procjenu stanja uhranjenosti dojenčadi (druga kontrolna grupa i druga grupa ispitanika) vršili smo na osnovu kliničke slike, mjerenja tjelesne mase i dužine, te nalaza proteina i albumina seruma i hemoglobina periferne krvi (Gjurić, 1986). Na osnovu navedenih parametara ispitanici druge kontrolne grupe označeni su kao eutrofična dojenčad, a pacijenti druge grupe ispitanika kao umjerena distrofija ili hipotrofija drugog stepena.

Za procjenu acidobaznog statusa dojenčadi sa metaboličkom acidozom (treća grupa ispitanika) određivane su vrijednosti pH i ukupnih bikarbonata periferne krvi. Uzorci krvi za hormonalna ispitivanja su uzimani od dojenčadi sa pH manjim od 7.2 i ukupnim bikarbonatima manjim od 15 mmol/L.

Ispitanicima oboljelim od šećerne bolesti (četvrta grupa) za procjenu kvaliteta stabilnosti oboljenja odredjivali smo HbA_{1c}. U pacijenata sa vrijednostima HbA_{1c} ispod 10% ocijenili smo da je metabolička kontrola dijabetesa bila uredna, a u onih sa vrijednostima iznad 10% nedovoljna (Dučić i sar., 1985). Pored toga, ispitanicima treće podgrupe na osnovu vrijednosti pH i koncentracija ukupnih bikarbonata periferne krvi, ocjenjivali smo acidobazni status. Za pacijente sa pH manjim od 7.3, ukupnim bikarbonatima manjim od 15 mmol/L i pozitivnim ketonima u urinu, smatrali smo da se nalaze u ketoacidozi (Sperling, 1979).

Pacijentima oboljelim od virusnog hepatitisa A za procjenu težine bolesti pored kliničkog nalaza koristili smo se nalazima serumskih koncentracija aminotransferaze (AST i ALT) i ukupnog bilirubina. Ispitanici koji su imali blažu kliničku sliku i vrijednosti AST manje od 10000 i ALT manje od 15000, svrstani su u jednu podgrupu (blaži oblik bolesti), a oni u kojih je klinička slika bila teža, vrijednosti AST veće od 10000 i ALT veće od 15000, svrstani su u drugu podgrupu (teži oblik bolesti).

Ispitanicima koji primaju fenobarbiton kao antiepileptik (šesta grupa ispitanika) odredjivane su koncentracije ovog lijeka u krvi neposredno nakon uzimanja uzoraka krvi za odredjivanje tireoidnih hormona. Nivo fenobarbitona u seru-

mu obje grupe ispitanika bio je u okviru ili iznad optimalnih terapijskih koncentracija, a iste iznose od 65.2 do 86.9 $\mu\text{mol/l}$ (citirao Marjanović, 1980).

2.2. METODE ISTRAŽIVANJA

Bazalne serumske koncentracije ukupnog T4, slobodnog T4, ukupnog T3, ukupnog rT3, TSH i TBG određene su u svim navedenim grupama. Ispitanicima druge kontrolne grupe i treće grupe ispitanika određene su i TRH stimulišuće koncentracije TSH. Navedeni parametri su određivani radioimunološkim metodama (RIA) (Yalow i Berson, 1959) u Odjeljenju nuklearne medicine Interne klinike u Tuzli.

Za određivanje ukupnog T4 i T3 korišćen je RIA Pribor T4 i T3 (Institut za nuklearne nauke "Boris Kidrič", Vinča). Slobodni T4 je određivan priborom RIA-coat FT4 (Mallinckrodt Diagnostica, Dietzenbach). Koncentracije ukupnog rT3 su određivane pomoću kompleta Reverse T3 kit (Biodata, Roma). RIA-hTBG komplet (INEP, Zemun) je korišćen za određivanje serumskih koncentracija TBG, a RIA-h-TSH (INEP, Zemun) za određivanje serumskih koncentracija TSH.

2.2.1. Uzimanje i pripremanje uzoraka krvi

Za određivanje tireoidnih parametara ispitanicima svih grupa, natašte, prije započetog liječenja, venepunkcijom je

uzimano 5 ml krvi. Samo je novorodjenčadi krv uzimana iz umbilikalne vene, a dojenčadi sa metaboličkom acidozom i ispitanicima četvrte grupe u ketoacidozi neposredno nakon hospitalizacije.

Ispitanicima sa uradjenim TRH testom pored bazalnog uzorka uzimano je i po 3 ml krvi 30-og i 60-og minuta nakon intravenske aplikacije sintetskog TRH (Roche) u dozi od 200 µg na metar površine tijela (Kadrnka-Lovrenčić, 1979).

Krv je centrifugirana 15 minuta, brzinom od 4000 obrtaja u minuti. Sukcijom odvojeni serum je čuvan na -20°C do određivanja hormona.

Za određivanje ostalih parametara (vrijednosti pH, hemoglobina, proteina, albumina, globulina, AST, ALT, ukupnog bilirubina, HbAlc i fenobarbitona) krv je uzimana i pripremana na način uobičajen za tu vrstu pretrage.

2.3. STATISTIČKA OBRADA REZULTATA

Dobijeni rezultati izraženi su SI sistemom mjernih jedinica i prikazani kao srednje vrijednosti (\bar{X}). Za svaki parametar izračunata je standardna devijacija (S.D.). Od analitičkih metoda koristilo se: Studentovim T testom i metodom linearne korelacije, pri čemu su rezultati za P manje od 0.05 uzimani kao statistički značajni (Petz, 1985).

III R E Z U L T A T I

Rezultati u okviru ovih ispitivanja prikazani su na 10 tabela i 6 slika.

Prema patologiji, ispitivanja su svrstana u 5 grupa:

- vrijednosti tireoidnih hormona u krvi iz pupčanika asfiktične novorodjenčadi rodjene carskim rezom,
- tireoidni pokazatelji u krvi dojenčadi sa proteinsko-energetskom pothranjenošću,
- koncentracije tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od šećerne bolesti tip I i dojenčadi sa metaboličkom acidozom,
- vrijednosti tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od virusnog hepatitisa A i
- uticaj fenobarbitona na koncentracije tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od epilepsije.

3.1. VRIJEDNOSTI TIREOIDNIH HORMONA U KRVI PUPČANIKA ZDRAVE I ASFIKTIČNE NOVORODJENČADI RODJENE CARSKIM REZOM

Rezultati ovih ispitivanja prikazani su na Tabeli 1 i Slici 4.

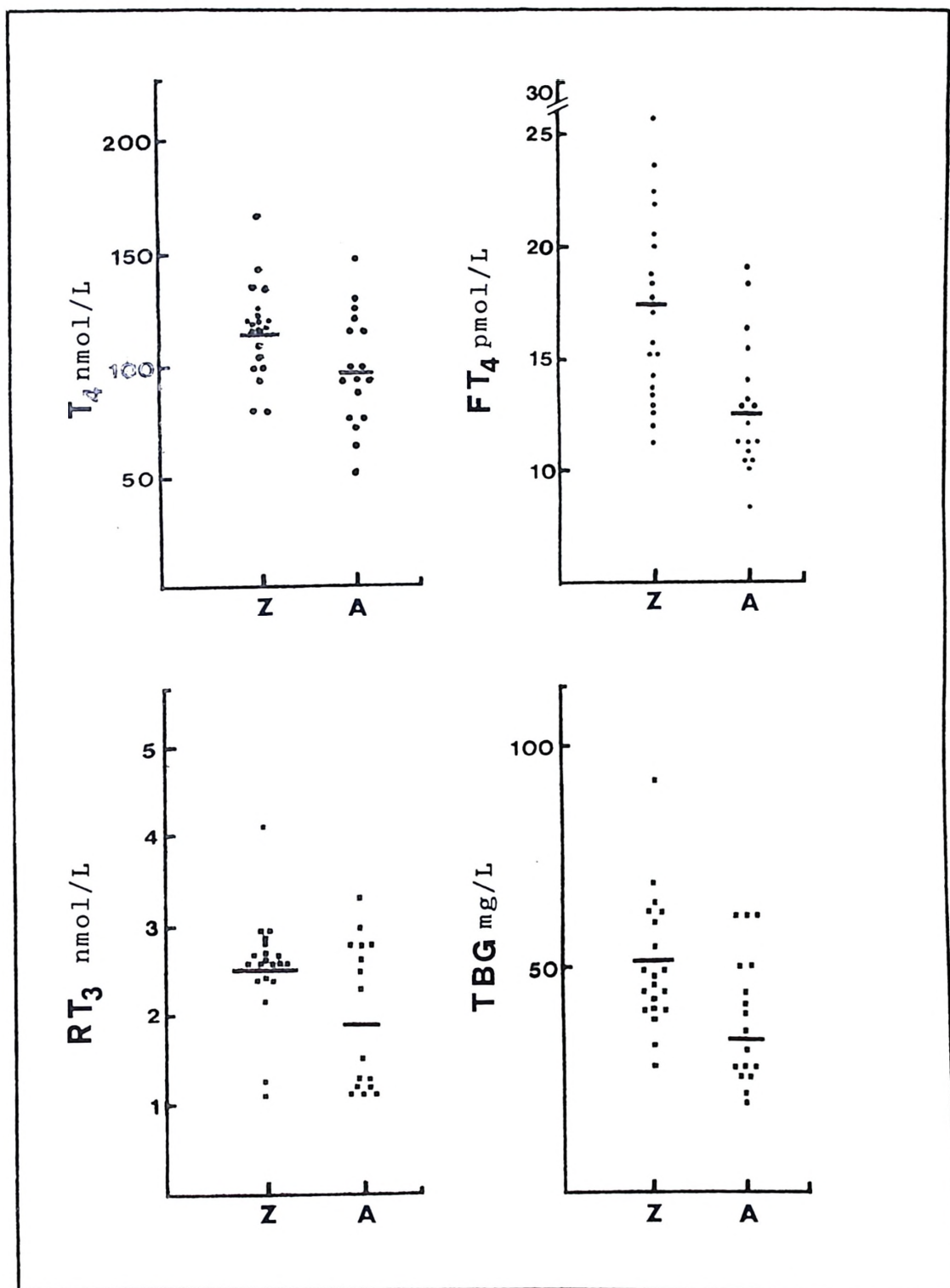
Tabela 1 Tiroidni pokazatelji u krvi pupčanika asfiktične novorodjenčadi rodjene carskim rezom

Novorodjenčad	Tiroidni pokazatelji ($\bar{X} \pm S.D.$)					
	T ₃	T ₄	FT ₄	rT ₃	TSH	TBG
	(nmol/L)	(nmol/L)	(pmol/L)	(nmol/L)	(mIU/L)	(mg/L)
Zdrava	0.5 _±	116.8 _±	17.2 _±	2.5 _±	6.3 _±	51.4 _±
(n=20)	0.2	20.5	4.0	0.5	3.7	14.3
Asfiktična	0.4 _±	97.3 _±	12.6 _±	2.0 _±	8.0 _±	39.8 _±
(n=17)	0.2	26.3*	3.1*	0.4*	6.5	13.8*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za P od < 0.05 do P < 0.0005 .

Asfiktična novorodjenčad su imala signifikantno niže vrijednosti T₄, FT₄ rT₄ i TBG u odnosu na zdravu novorodjenčad. Iako je koncentracija TSH u asfiktične novorodjenčadi bila nešto viša nego u zdrave, a koncentracija T₃ nešto niža, razlika za oba parametra nije bila statistički značajna. Da bi smo dobili jasniji uvid u distribuciju pojedinačnih vrijednosti ispitanika ove grupe, na Slici 4 prikazani su statistički značajni rezultati iz Tabele 1.

Najveća razlika srednjih vrijednosti ustanovljena je za FT₄, ali pri tome treba naglasiti da su individualne vrijednosti



Slika 4 Distribucija pojedinačnih vrijednosti T₄, FT₄, rT₃ i TBG u krvi iz pupčanika zdrave (Z) i asfikične (A) novorodjenčadi

nehomogene. U ostalih parametara uočava se grupisanje oko nivoa srednjih vrijednosti, posebno u zdrave djece, što je najizraženije u slučaju rT₃.

3.2. TIREOIDNI POKAZATELJI U KRVI ZDRAVE DOJENČADI I DOJENČADI SA PROTEINSKOENERGETSKOM POTHRANJENOŠĆU

Rezultati ovih ispitivanja dati su na Tabelama 2 i 3 i Slici 5.

Tabela 2 Tiroidni pokazatelji u krvi dojenčadi sa proteinskoenergetskom pothranjenošću

Dojenčad	Tiroidni pokazatelji ($\bar{X} \pm S.D.$)					
	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/l)	FT ₄ (pmol/L)	rT ₃ (nmol/L)	TSH (mIU/L)	TBG (mg/L)
Zdrava	1.8 _±	134.6 _±	18.8 _±	0.3 _±	2.2 _±	30.8 _±
(n=29)	0.8	29.8	6.2	0.1	0.7	9.9
Pothranjena	1.6 _±	84.0 _±	11.2 _±	0.2 _±	6.6 _±	27.4 _±
(n=22)	0.8	34.1*	3.3*	0.1*	4.0*	8.7

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za P od < 0.001 do P < 0.00005 .

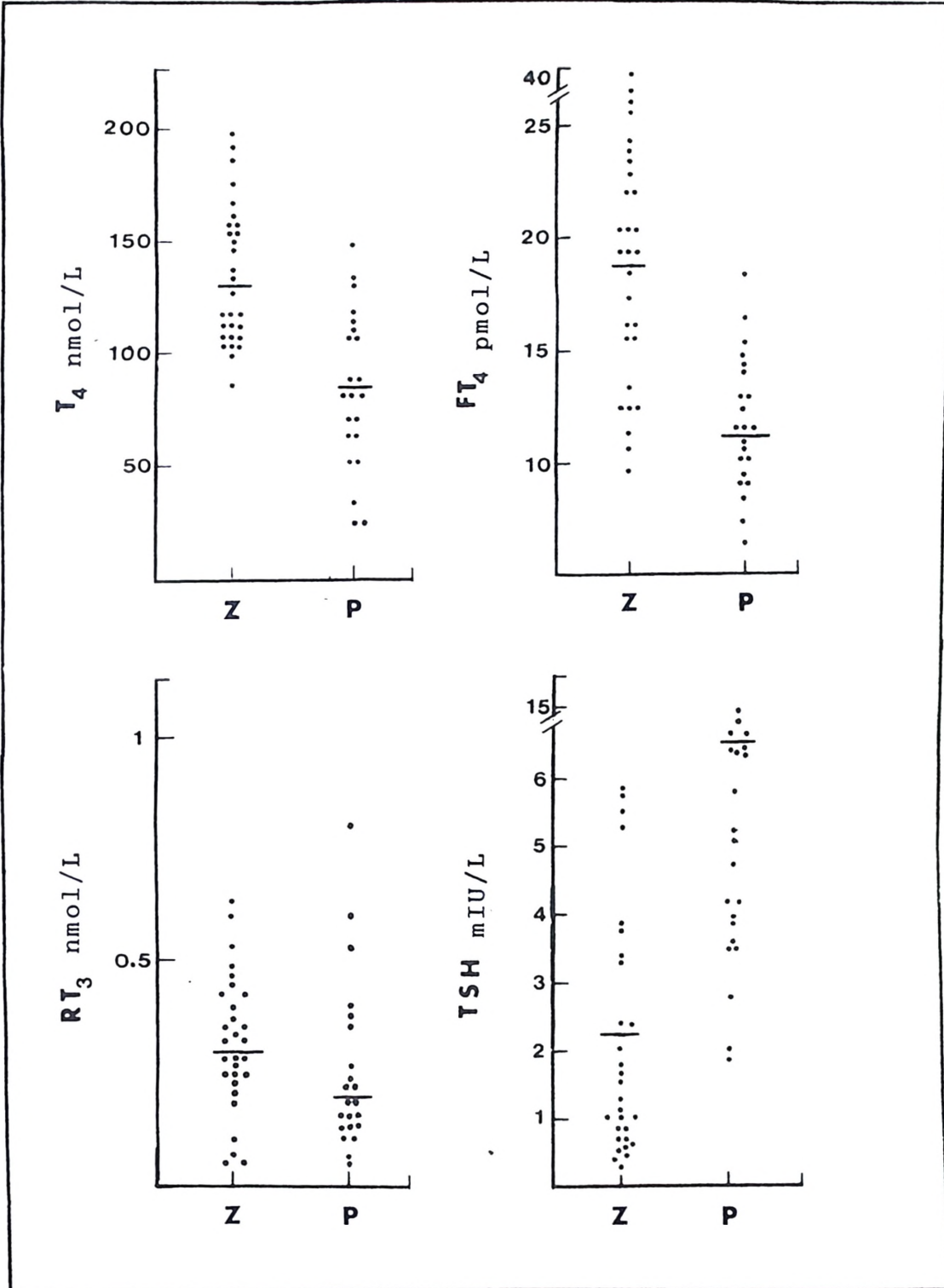
Vrijednosti ispitivanih parametara datih na Tabeli 2 mogu se svrstati u tri podgrupe. U prvu podgrupu spadaju rezultati za T3 i TBG, praktično podjednaki u obje grupe ispitanika. U drugu podgrupu su svrstani rezultati za T4, FT4 i rT3, čije su vrijednosti bile statistički značajno manje u pothranjene djece. I na kraju, treća podgrupa rezultata se odnosi na TSH. Njene vrijednosti su bile statistički značajno veće u pothranjene dojenčadi u odnosu na zdrave ispitanike. Radi boljeg uvida u distribuciju pojedinačnih rezultata, čije su razlike između grupe ispitanika i kontrolne grupe bile statistički značajne, dobijene vrijednosti su posebno prikazane na Slici 5.

Najveća razlika srednjih vrijednosti ustanovljena je za TSH i FT4, a nešto manja za T4 i rT3.

Tabela 3 TRH-test u zdrave dojenčadi i dojenčadi s proteinskoenergetskom pothranjenošću

Vrijeme (minuti)	TSH mIU/L ($\bar{X} \pm$ S.D.)	
	Zdrava dojenčad (n=9)	Pothranjena dojenčad (n=13)
0	1.4 \pm 0.9	7.9 \pm 3.5*
30	16.7 \pm 9.3	45.6 \pm 26.0*
60	9.1 \pm 6.1	35.4 \pm 27.2*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za $P < 0.005$ do $P < 0.00005$.



Slika 5 Pojedinačne vrijednosti T_4 , FT_4 , rT_3 i TSH u zdrave dojenčadi (Z) i dojenčadi s protein-skoenergetskom pothranjenošću (P)

Imajući u vidu niže vrijednosti T4 i FT4 u pothranjene dojenčadi i više vrijednosti TSH (Tabela 2), primjenom TRH-testa posebno smo ispitali hipotalamo-hipofiznu osovinu.

Dobijeni rezultati pokazuju (Tabela 3) da je koncentracija TSH bazalna, a i poslije stimulacije sa TRH statistički značajno veća u pothranjene dojenčadi. Najveća razlika ustanovljena je jedan sat nakon primjene TRH, pri čemu je vrijednost u zdrave dojenčadi iznosila 9.1 mIU/L, a u pothranjene dojenčadi 35.4 mIU/L.

3.3. TIREOIDNI HORMONI U DJECE OBOLJELE OD ŠEĆERNE BOLESTI I DOJENČADI U METABOLIČKOJ ACIDOZI

Od ispitivanih parametara tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od šećerne bolesti tip I sa dobrom kontrolom (Tabela 4) u odnosu na zdravu djecu, statistički značajne bile su jedino smanjene vrijednosti TBG. Sve ostale vrijednosti (T3, T4, FT4, rT3 i TSH) bile su gotovo podjednake s vrijednostima kontrolne grupe, što ukazuje na dobru kontrolu šećerne bolesti.

Nasuprot ovome, rezultati tireoidnih pokazatelja u krvi djece sa nestabilnim dijabetesom (Tabela 5) pokazuju pored smanjenja TBG i statistički značajno sniženje T3. Istovremeno, za razliku od dobro kontrolisanog dijabetesa u kome je rT3 bio smanjen, u djece sa nestabilnim dijabetesom bio

je statistički značajno povećan. Ostali parametri (T4, FT4 i TSH) bili su praktično podjednaki u obe grupe ispitanika.

Tabela 4 Tireoidni hormoni u krvi dijabetičara sa dobrom kontrolom bolesti

Ispitanici	Tireoidni hormoni ($\bar{X} \pm S.D.$)					
	T ₃	T ₄	FT ₄	rT ₃	TSH	TBG
	(nmol/L)	(nmol/L)	(pmol/L)	(nmol/L)	(mIU/L)	(mg/L)
Zdravi	2.2 _±	108.0 _±	20.1 _±	0.3 _±	2.4 _±	23.2 _±
(n=30)	0.5	29.0	4.9	0.1	1.5	4.3
Stabilni dijabetes	2.0 _±	103.0 _±	22.4 _±	0.28 _±	2.0 _±	19.5 _±
(n=27)	0.5	23.8	4.4	0.07	1.3	2.9*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za $P < 0.0005$.

S obzirom na značajno niže vrijednosti T3 u djece sa nestabilnim dijabetesom, odredili smo i HbA1c ovoj grupi ispitanika. Izračunavanjem faktora korelacije između ova dva parametra, ustanovljeno je da sa povećanjem sadržaja

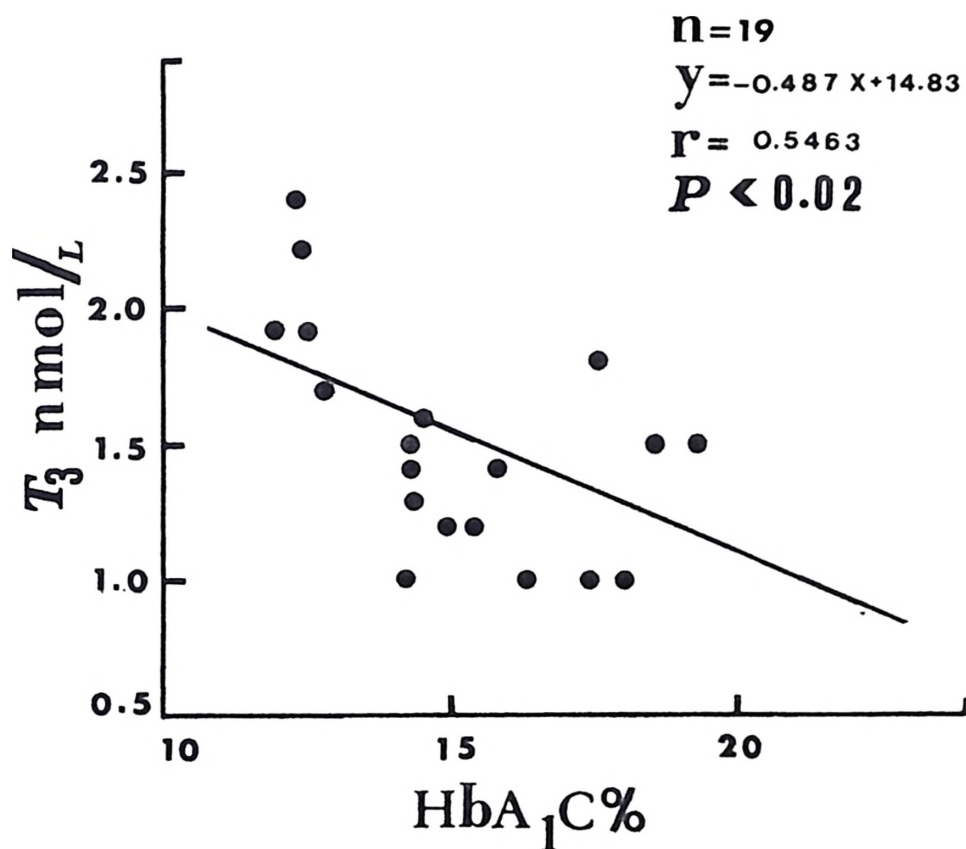
HbA1c opada koncentracija T3 u krvi djece sa nestabilnim dijabetesom (Slika 6).

Tabela 5 Tiroidni pokazatelji u krvi djece s nestabilnim dijabetesom

Ispitanici	Tiroidni pokazatelji ($\bar{X} \pm S.D.$)					
	T ₃	T ₄	FT ₄	rT ₃	TSH	TBG
	(nmol/L)	(nmol/L)	(pmol/L)	(nmol/L)	(mIU/L)	(mg/L)
Zdravi	2.2 _±	108.0 _±	20.1 _±	0.3 _±	2.4 _±	23.2 _±
(n=30)	0.5	29.0	4.9	0.1	1.5	4.3
Nestabilni dijabetes	1.5 _±	108.0 _±	20.4 _±	0.58 _±	2.3 _±	20.3 _±
(n=19)	0.4*	24.4	4.0	0.2*	2.8	3.3*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za P od < 0.02 do P < 0.00005 .

Medjutim, u dijabetičara sa dobrom kontrolom bolesti, kojima je T3 bio blizak vrijednostima kontrolne grupe (Tabela 4), sadržaj HbA1c u krvi imao je zadovoljavajuće vrijednosti, što je jedan od dokaza adekvatne kontrole bolesti.



Slika 6 Korelacija izmedju serumskih koncentracija T3 i procenata HbA_{1c} u djece sa nestabilnim dijabetesom

Praćenjem tireoidnih pokazatelja u krvi dijabetičara u ketoacidozi (Tabela 6), statistički signifikantno je da se T₃, T₄ i TBG značajno smanjuju, dok rT₃ značajno raste u odnosu na zdravu djecu. Pri ovome, porast vrijednosti rT₃ u ketoacidozi bila je trostruko veća u odnosu na vrijednosti kontrolne grupe, a koncentracija FT₄ i TSH gotovo su podjednake kao u zdrave djece.

Tabela 6 Tireoidni hormoni u krvi dijabetičara u ketoacidozi

Ispitanici	Tireoidni hormoni ($\bar{X} \pm$ S.D.)					
	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	rT ₃ (nmol/L)	TSH (mIU/L)	TBG (mg/L)
Zdravi (n=30)	2.2 _± 0.5	108.0 _± 29.0	20.1 _± 4.9	0.3 _± 0.1	2.4 _± 1.5	23.2 _± 4.3
Ketoacidoza (n=16)	0.9 _± 0.3*	81.9 _± 24.2*	18.6 _± 8.8	0.6 _± 0.1*	2.6 _± 1.8	18.0 _± 3.4*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za P od < 0.005 do P < 0.00005 .

Kako je intracelularni pH jedan od faktora koji bitno utiče na konverziju T₄ u T₃ i rT₃ na periferiji, a da bi se potkri-

jepili nalazi u dijabetičnoj ketoacidozi, određeni su tireoidni hormoni i u dojenčadi sa metaboličkom acidozom (Tabela 7).

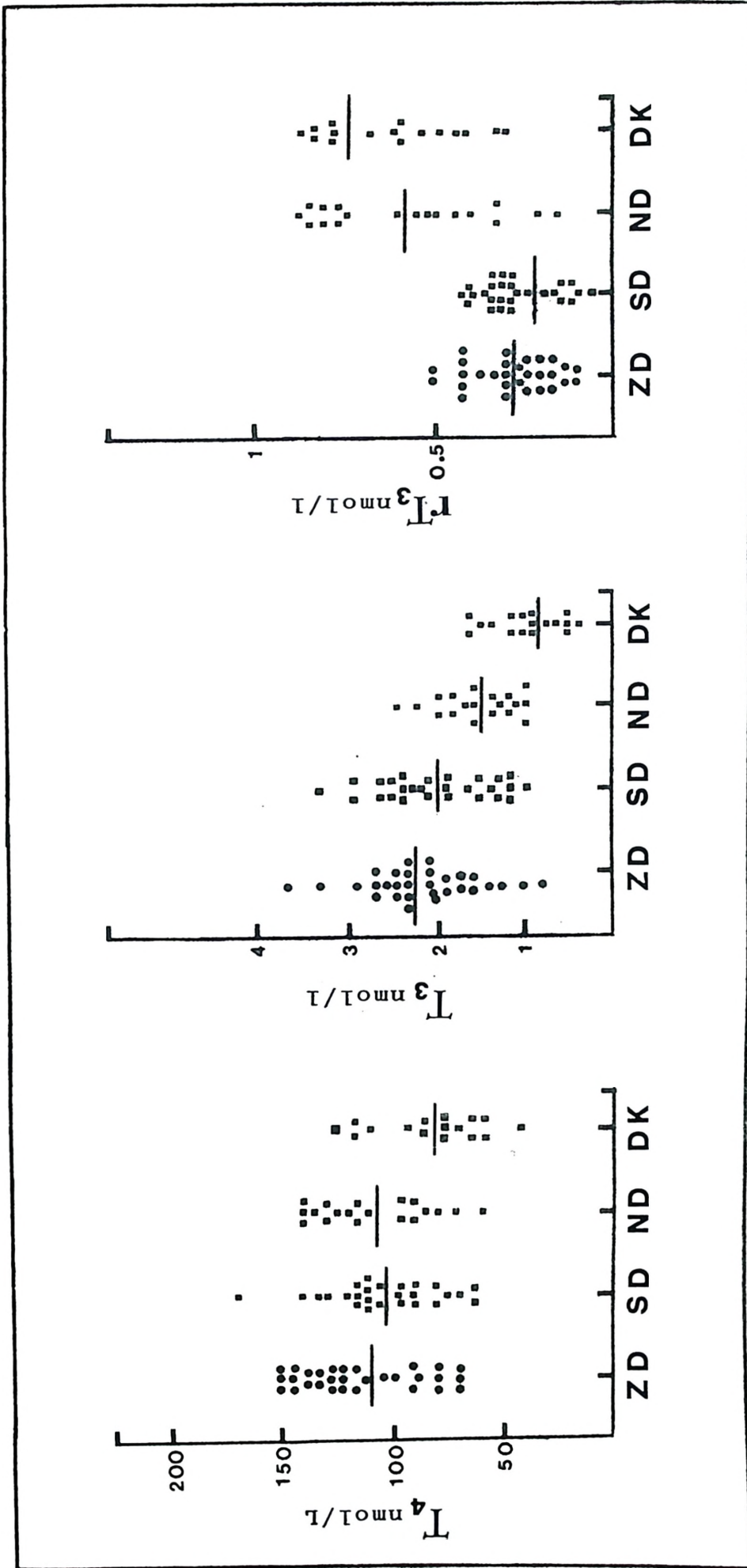
Tabela 7 Razine tireoidnih hormona u krvi dojenčadi u metaboličkoj acidozi

Dojenčad	Tireoidni pokazatelji ($\bar{X} \pm$ S.D.)					
	T ₃ (nmol/l)	T ₄ (nmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	rT ₃ (nmol/L)	TSH (mIU/L)	TBG (mg/L)
Zdrava (n=29)	1.8 _± 0.8	134.6 _± 29.8	18.8 _± 6.2	0.3 _± 0.1	2.2 _± 1.7	30.8 _± 9.9
Metabolička acidoza (n=20)	1.0 _± 0.5*	90.8 _± 30.5*	13.7 _± 5.3*	0.5 _± 0.3*	2.1 _± 2.0	33.9 _± 13.7

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za P od ≤ 0.01 do P ≤ 0.00005 .

Dobijeni rezultati, kao u ketoacidozi, pokazuju da je i u metaboličkoj acidozi zabilježen pad T₃ i T₄ i porast rT₃ u odnosu na zdrave ispitanike.

Prikazom pojedinačnih rezultata T₃, T₄ i rT₃ (Slika 7), ostvaren je potpuniji uvid u distribuciju između sadržaja ovih hormona i različitih stanja šećerne bolesti.



Slika 7 Distribucija pojedinačnih vrijednosti T₄, T₃ i rT₃ u zdrave djece (ZD), djece sa stabilnim dijabetesom (SD), nestabilnim dijabetesom (ND) i dijabetičara u ketoacidozi (DK)

Na Slici 7 uočljiv je sljedeći odnos: dok se koncentracije T3 smanjuju težinom oboljenja, dotle koncentracije rT3 rastu u suprotnom smjeru.

Vidljivo je i da su najmanje koncentracije T3 i T4 nadjene u dijabetičkoj ketoacidozi, pri čemu je najveće povećanje koncentracija rT3 upravo u ovoj grupi bolesnika.

3.4. KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI DJECE OBOLJELE OD VIRUSNOG HEPATITISA A

Ispitanici ove grupe podijeljeni su u dvije podgrupe, od kojih je jedna bila sa blažim, a druga sa težim tokom bolesti.

U ispitanika sa blažim tokom bolesti (Tabela 8) ustanovljen je statistički značajan pad koncentracija T3 i statistički značajno povećanje koncentracija T4 i TBG, pri čemu su najveće razlike u odnosu na kontrolnu grupu nadjene u koncentracijama TBG (23.2:57.2 mg/L). Ostali parametri (FT4, rT3 i TSH) bili su gotovo podjednaki sa nalazima u zdrave djece.

Praćenjem istih parametara u bolesnika sa težim tokom bolesti ustanovljena je ista tendenca kretanja koncentracija ovih hormona, osim što je u ovoj grupi ispitanika za razliku od prethodne ostvareno značajno povećane i koncentra-

cija rT3 u odnosu na zdravu djecu (0.3:0.5 nmol/L)
(Tabela 9).

Tabela 8 Razine tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od virusnog hepatitisa A (blaži oblik bolesti)

Ispitanici	Tireoidni hormoni ($\bar{X} \pm$ S.D.)					
	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	rT ₃ (nmol/L)	TSH (mIU/L)	TBG (mg/L)
Zdravi (n=30)	2.2 _± 0.5	108.0 _± 29.0	20.1 _± 4.9	0.3 _± 0.1	2.4 _± 1.5	23.2 _± 4.3
Hepatitis (n=27)	1.7 _± 0.5*	138.0 _± 22.7*	22.2 _± 4.2	0.3 _± 0.2	2.4 _± 1.7	57.2 _± 21.2*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu
za P od ≤ 0.0005 do P ≤ 0.00005 .

Interesantan je nalaz da je koncentracija rT3 u djece sa blažim tokom hepatitisa bila u granicama bliskim zdravoj djeci (Tabela 8), dok je u djece sa težim tokom bolesti bila značajno povećana (Tabela 9).

Tabela 9 Tireoidni hormoni u krvi djece oboljele od virusnog hepatitisa A (teži oblik bolesti)

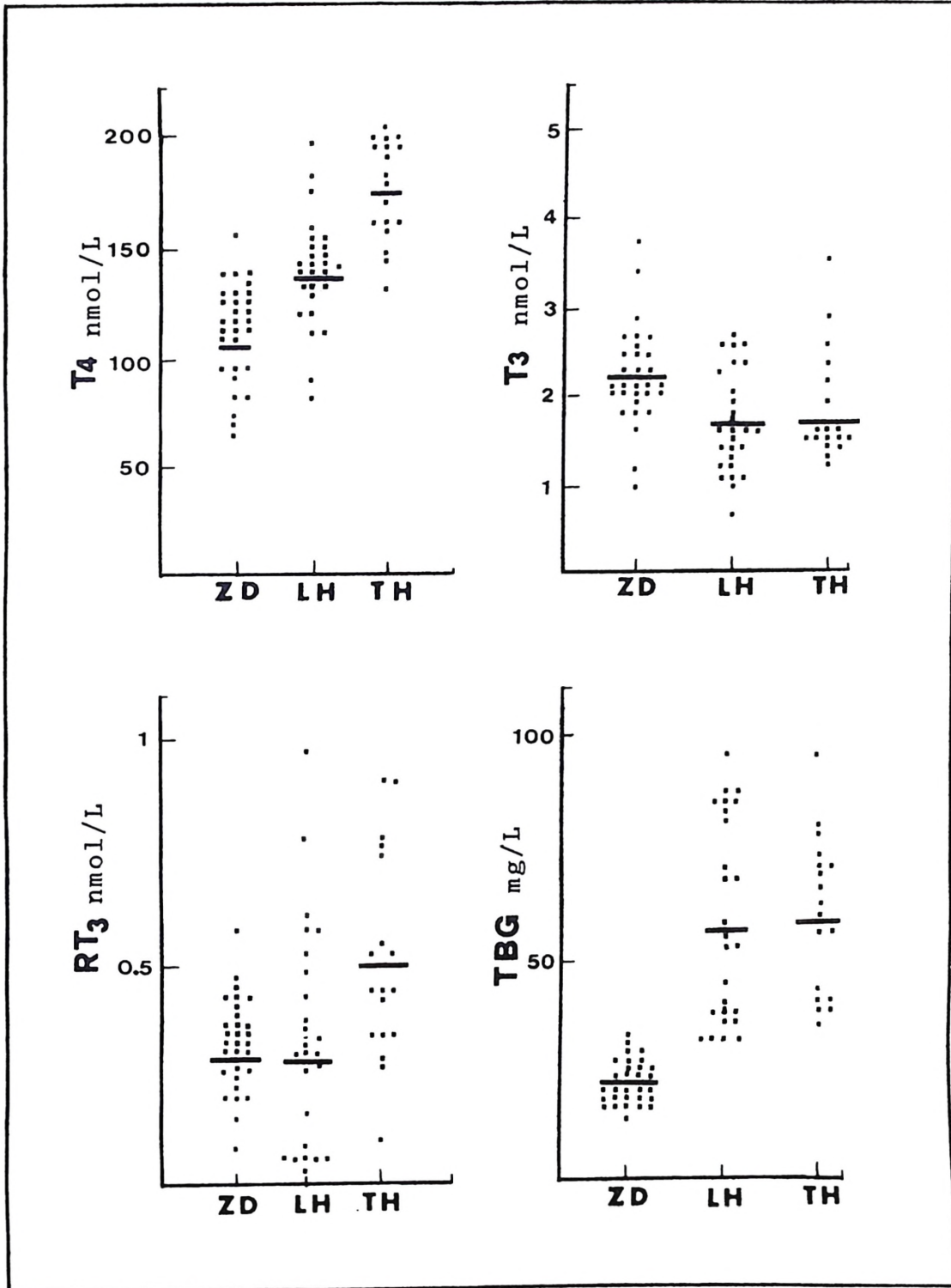
Ispitanici	Tireoidni hormoni ($\bar{X} \pm S.D.$)					
	T_3	T_4	FT_4	rT_3	TSH	TBG
	(nmol/L)	(nmol/L)	(pmol/L)	(nmol/L)	(mIU/L)	(mg/L)
Zdravi	2.2 \pm	108.0 \pm	20.1 \pm	0.3 \pm	2.4 \pm	23.2 \pm
(n=30)	0.5	29.0	4.9	0.1	1.5	4.3
Hepatitis	1.7 \pm	171.9 \pm	21.8 \pm	0.5 \pm	1.6 \pm	59.2 \pm
(n=18)	0.5*	23.5*	4.2	0.1*	1.4	16.8*

* Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za P od < 0.001 do P < 0.00005 .

Distribucija pojedinačnih vrijednosti T_3 , T_4 , rT_3 i TBG u djece oboljele od virusnog hepatitisa A prikazana je na Slici 8.

Na Slici 8 uočljivo je da koncentracije T_4 , rT_3 i TBG rastu sa težinom oboljenja, a istovremeno koncentracije T_3 se smanjuju u ovoj grupi ispitanika.

Pri ovome najveća razlika između oboljelih i zdravih ispitanika nadjena je za vrijednosti T_4 i TBG.



Slika 8 Individualne vrijednosti T4, T3, rT3 i TBG u zdrave djece (ZD) i djece oboljele od lakšeg hepatitisa (LH) i težeg hepatitisa (TH)

3.5. UTICAJ FENOBARBITONA NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI DJECE OBOLJELE OD EPILEPSIJE

Uzimajući u obzir činjenice da se periferna konverzija T4 u T3 i rT3 odvija pod dejstvom enzima, da je fenobarbiton poznat kao induktor enzima, a često se i dugotrajno uzima u dječijem dobu, postavilo se pitanje kakav je njegov uticaj na perifernu konverziju tireoidnih hormona.

Iz tih razloga, ispitanici su podijeljeni u dvije grupe. Jedna koja je primala fenobarbiton samo u toku dva dana, odnosno do momenta postizanja terapijske koncentracije, a druga ga je uzimala više od šest mjeseci.

Uporedjenjem rezultata ove dvije grupe ispitanika (Tabela 10) primjećena su sasvim različita dejstva fenobarbitona.

Naime u grupi ispitanika koji su ovaj lijek uzimali samo tokom dva dana, uočeno je statistički značajno povećanje rT3 i TBG, dok su ostali parametri bili podjednaki kao u zdravih osoba. Medjutim u grupi ispitanika sa dugotrajnim tretmanom fenobarbitonom, dobijeni su suprotni rezultati, smanjene su koncentracije T3, T4, rT3 i TBG.

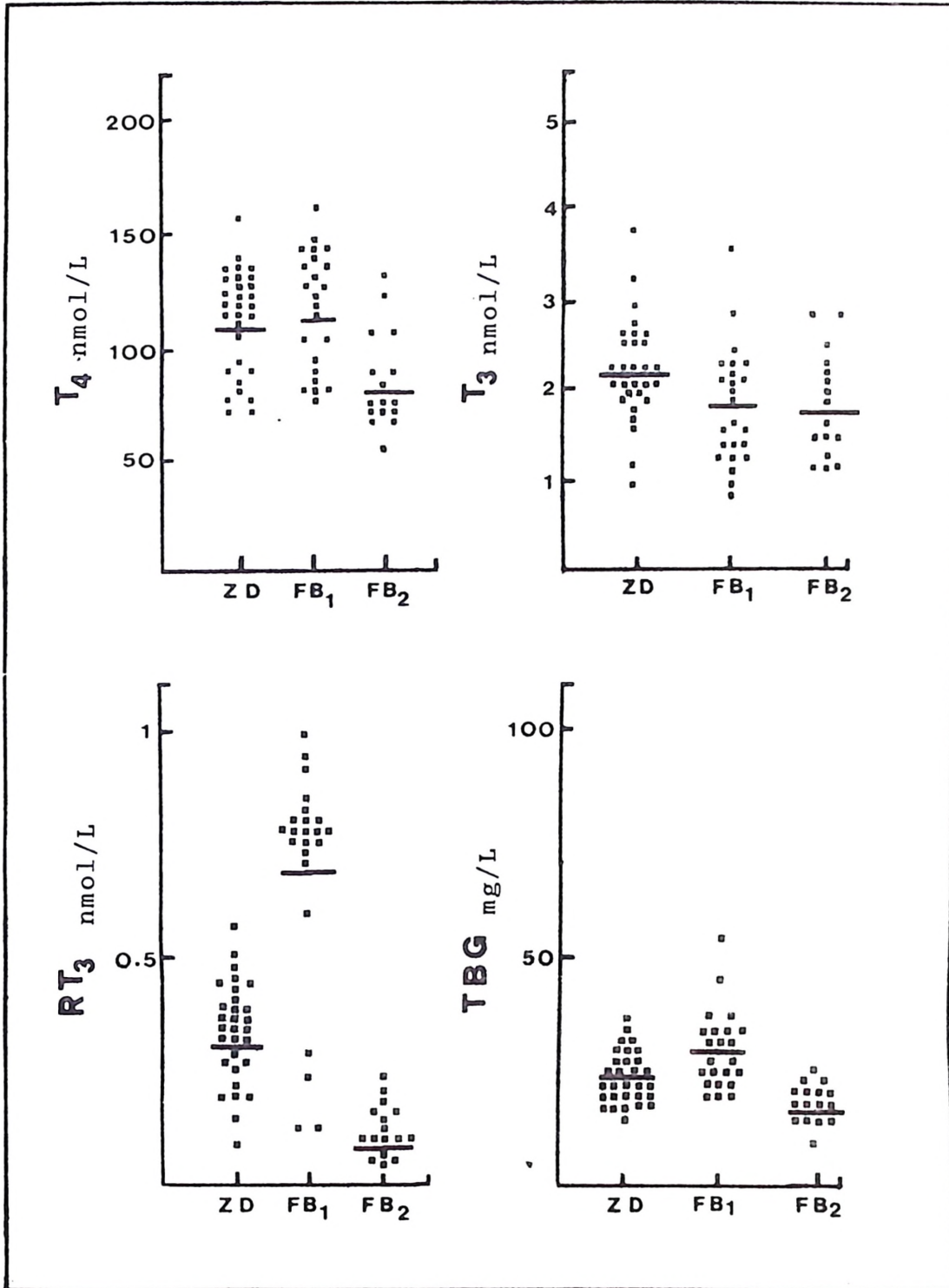
Da bismo imali jasniji uvid u distribuciju individualnih vrijednosti ispitanika ove dvije grupe, na Slici 9 prikazani su značajni rezultati iz Tabele 10. Najveća razlika srednjih vrijednosti ustanovljenih za rT3 uočljiva je u

grupi djece tretirane dva dana fenobarbitonom, mada treba naglasiti da su nehomogene pojedinačne vrijednosti u odnosu na djecu koja su primala fenobarbiton više od šest mjeseci.

Tabela 10 Razine tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od epilepsije nakon dvodnevnog i šestomjesečnog tretmana fenobarbitonom

Ispitanici	Tireoidni hormoni ($\bar{X} \pm$ S.D.)					
	T_3	T_4	FT_4	rT_3	TSH	TBG
	(nmol/L)	(nmol/L)	(pmol/L)	(nmol/L)	(mIU/L)	(mg/L)
Zdravi	2.2 \pm	108.0 \pm	20.1 \pm	0.3 \pm	2.4 \pm	21.2 \pm
(n=30)	0.5	29.0	4.9	0.1	1.5	4.3
Fenobarbiton	1.9 \pm	116.0 \pm	19.9 \pm	0.7 \pm	1.6 \pm	29.7 \pm
(2 dana;n=23)	0.6	26.2	5.2	0.2*	1.2*	8.2*
Fenobarbiton	1.8 \pm	79.0 \pm	16.6 \pm	0.1 \pm	2.2 \pm	18.1 \pm
(\geq 6 mj.:n=15)	0.5*	21.0*	2.2*	0.05*	1.3	2.9*

Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu za $P < 0.05$ do $P < 0.00005$.



Slika 9 Distribucija pojedinačnih vrijednosti T₄, T₃, rT₃ i TBG u zdrave djece (ZD), djece tretirane fenobarbitonom u toku dva dana (FB₁) i tokom šest i više mjeseci (FB₂)

IV D I S K U S I J A

Na osnovu rezultata dobivenih ispitivanjem 283-oje djece podijeljene u šest grupa, uočili smo da se u djece oboljele od šećerne bolesti, virusnog hepatitisa i dojenčadi u metaboličkoj acidozi javlja klasičan sindrom eutireoidne bolesti, u čijoj osnovi leži poremećen periferni metabolizam tiroksina. U dojenčadi s proteinskoenergetskom pothranjenošću, koja su na osnovu ranije navedenih parametara svrstana u umjerenu distrofiju ili hipotrofiju drugog stepena, ne nalazimo eutireoidni sindrom, već rezultati upućuju na razne oblike hipotireoidizma uvjetovanih hipometabolizmom uslijed malnutricije. Asfiktična novorođenčad rođena carskim rezom imaju snižene tireoidne hormone u krvi pupčanika, što se pripisuje intracelularnoj acidozi. Dugotrajna primjena fenobarbitona u djece oboljele od epilepsije snižava serumске koncentracije tireoidnih hormona, kao posljedica povećanja mikrozomalnih enzima jetre i ubrzane razgradnje i eliminacije ovih hormona.

Na osnovu rezultata istraživanja smatramo da su za diskusiju najaktuelnija sljedeća pitanja:

- uticaj različitih stanja šećerne bolesti na koncentracije tireoidnih hormona u krvi,

- uticaj virusnog hepatitisa na sadržaj tireoidnih pokazatelja u krvi,
- uticaj perinatalnih faktora (asfiksija i carski rez) na koncentracije tireoidnih hormona u krvi pupčanika,
- uticaj proteinskoenergetske pothranjenosti dojenčadi na sadržaj tireoidnih hormona u krvi i
- uticaj terapijske primjene fenobarbitona na koncentracije tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od epilepsije.

4.1. UTICAJ DIJABETESA NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI

Istraživanjem koncentracija tireoidnih hormona u krvi djece oboljele od šećerne bolesti tip I ustanovili smo da su koncentracije T3 niže u odnosu na koncentracije istog hormona u grupi zdrave djece. Ovo se posebno odnosi na stanja u ketoacidozi i kada bolest nije zadovoljavajuće kontrolisana. Istovremeni pad koncentracija T3 prati povećanje koncentracije rT3, što uz varijabilne serumske koncentracije T4 i normalne koncentracije FT4 i FSH (Tabela 4-6 i Slika 7) ukazuje da se sa pogoršanjem stabilnosti dijabetesa, naročito u ketoacidozi, razvija sindrom eutireoidne bolesti.

Ujedno smo uočili da u ispitanika sa nestabilnim dijabetesom pad koncentracija T3 prati povećanje sadržaja glikoziliranog hemoglobina (Slika 6).

Rezultati dobiveni mjerenjem tireoidnih hormona u dijabetičara sa dobrom kontrolom bolesti bili su podudarni, ali i kontroverzni u poredjenju sa rezultatima drugih autora.

Naime, Salardi i sar. (1983) u grupi od 33 dijabetičara sa dobrom kontrolom bolesti je ustanovio da se koncentracije T3 i T4 ne razlikuju bitno od rezultata kontrolne grupe, što je u skladu sa našim ispitivanjima. Međutim, Radetti i sar. (1985) u grupi ispitanika sa dobrom kontrolom bolesti utvrdio je signifikantno niže vrijednosti T3 i T4 u odnosu na zdrave ispitanike, što nije u skladu sa našim rezultatima. Rezultati za rT3, koji se u ispitivanjima istog autora nisu razlikovali od rezultata kontrolne grupe, podudarni su sa rezultatima naših ispitivanja za ovaj parametar.

U našim ispitivanjima ustanovljene statistički značajno niže vrijednosti T3 i normalne koncentracije T4 u dijabetičara sa slabom kontrolom bolesti u potpunosti su u skladu sa ispitivanjima MacFarlane i sar. (1984) kao i rezultati za T3 Radettia i sar. (1985). Međutim, naši rezultati za rT3 u grupi pacijenata sa nestabilnim dijabetesom, koji su u odnosu

na kontrolnu grupu ispitanika statistički značajno bili veći ($t=5.38$, $P < 0.001$), nisu podudarni sa rezultatima ovih autora, mada MacFarlane i sar. (1984) prateći istu grupu pacijenata, nalazi statistički značajan pad koncentracija ovog hormona nakon poboljšane kontrole bolesti, ukazuje da dobro regulisana šećerna bolest obezbjeđuje uredan periferni metabolizam tiroksina.

Bernasconi i sar. (1984) u grupi od 112 dijabetične djece bez ketoacidoze (čije su vrijednosti glikoziliranog hemoglobina iznosile $11.8 \pm 0.3\%$, što potvrđuje da je šećerna bolest u ovoj grupi ispitanika bila slabo regulisana) nalazi statistički značajne niske vrijednosti T3 i TBG, kao što pokazuju i rezultati naših ispitivanja u grupi pacijenata sa slabom kontrolom bolesti. Međutim, vrijednosti rT3 i T4, koje su takodje niže u odnosu na kontrolnu grupu, u ispitivanjima ovog autora nisu u skladu sa rezultatima naših ispitivanja.

Salardi i sar. (1983) u grupi ispitanika sa lošom kontrolom bolesti dobio je niske koncentracije T3 i T4 u odnosu na ispitanike kontrolne grupe, dok Dorchy i sar., (1985) u 64 dijabetična djeteta nalazi samo niske koncentracije T3, što je rezultat i naših ispitivanja. Nikezić i sar. (1985) u istoj grupi ispitanika dobivaju značajno niže vrijednosti T4, T3, FT4 i TBG. U poredjenju sa našim rezultatima postignuta je podudarnost samo za T3 i TBG. Međutim, isti

autori nisu ispitivali koncentracije rT3, čije su vrijednosti u našim istraživanjima statistički značajno veće u odnosu na rezultate kontrolne grupe, a rT3 je značajan produkt perifernog metabolizma tiroksina.

Naeije i sar. (1978) ispitujući pituitarno-tireoidnu osobinu 90 odraslih pacijenata u dijabetičnoj ketoacidozi, prije započinjanja tretmana ustanovili su signifikantno niže serumske koncentracije T3 i T4, kao i povećanje rT3, što pokazuju i rezultati naših ispitivanja dijabetičara u ketoacidozi. Niske koncentracije T3 i povećane koncentracije rT3 u djece oboljele od šećerne bolesti u ketoacidozi uočene su i u ispitivanjima drugih autora (Borkenstein, 1985). Nikezić i sar. (1985) u grupi dijabetičara ispitivanih u ketoacidozi uočavaju statistički značajno sniženje T3, T4, FT4 i TBG, što je u potpunosti u skladu sa našim istraživanjima za ovu grupu ispitanika. Međutim, isti autor nije ispitivao koncentracije rT3 u toku ketoacidoze, a rezultati tog parametra u našim ispitivanjima bili su statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

Naša ispitivanja potvrđuju zapažanja drugih autora da je u ispitanika koji boluje od šećerne bolesti tip I koncentracija tireoidnih hormona u krvi snižena. Ovo se odnosi posebno na stanje u ketoacidozi i kada bolest nije zado-

voljavajuće kontrolisana.

Castels (1984) ukazuje da insulinski deficit i poremećen metabolizam glukoze mogu prouzrokovati ozbiljne poremećaje tireoidne funkcije, uključujući i celularni hipotireoidizam. Pozitivna korelacija između serumskih koncentracija T3 i aktivnosti hepatične T4-5'-dejodinaze u toku hiperglikemijske faze i tretmana insulinom u dijabetičkih pacova, na koju je ukazao Gavin i sar. (1981), sugeriše zaključak da je ovaj enzim jedan od glavnih regulatora serumske koncentracije biološki aktivnog T3 i inaktivnog rT3. Rezultati Pittmana i sar. (1979) napominju da je T3 produkcija iz periferne T4 monodejodinizacije umanjena u nekontrolisanih dijabetičara zbog pogoršanja utilizacije glukoze. Enzim T4-5'-dejodinaza je mikrozomalni enzim (Chopra i sar., 1978), pokazuje visoki afinitet za rT3 i aktivniji je u pretvaranju rT3 u T2 od djelovanja na konverziju T4 u T3 (Chopra, 1977). Snižene koncentracije T3 i povećane koncentracije rT3 u naših dijabetičara, kao i rezultati drugih autora (Salardi i sar., 1983; MacFarlane i sar., 1984), potvrđuju eksperimentalne podatke da je intaktan ugljikohidratni metabolizam veoma bitan u kontroli hepatične T4-5'-monodejodinaze (Spaulding i sar., 1976).

Prema Alexanderu i sar. (1982) ketoacidoza i prolongirano katabolično stanje mogu da budu odgovorni za promjenu koncentracije tireoidnih hormona u serumu. Saunders i sar. (1978)

su zapazili obrnutu korelaciju izmedju serumskih koncentracija T3 i koncentracija ketona u plazmi i direktan odnos sa utilizacijom glukoze.

Iako su ostale u granicama normalnih vrijednosti, ali značajno niže u odnosu na kontrolnu grupu ($P < 0.005$), serumske koncentracije ukupnog T4 u toku ketoacidoze u našim i sličnim rezultatima ispitivanja drugih autora (Naeije i sar., 1978; Nikezić i sar., 1985) najvjerojatnije su posljedica nižih koncentracija TBG u serumu ove grupe ispitanika. Na taj zaključak upućuju i normalne serumske koncentracije FT4. Niže koncentracije TBG u serumu vjerovatno nastaju zbog iskorištavanja ove bjelančevine u puferske svrhe u toku ketoacidoze, mada pretpostavku ne bismo mogli objasniti nalazima serumskih koncentracija TBG u našim ispitivanjima metaboličke acidoze dojenčadi. Ovo nejasno pitanje moglo bi postati predmet daljih istraživanja.

Smanjene koncentracije T3 i povećane koncentracije rT3 u toku ketoacidoze najvjerojatnije su posljedica, osim smanjene utilizacije glukoze, i promjena nastalih u toku ketoacidoze u intracelularno acidobaznom miljeu. Iako je uloga intracelularnog pH u regulisanju periferne dejodinizacije T4 nejasna (Gershengorn i sar., 1980), rezultati Postellona i sar. (1978) o signifikantnoj korelaciji izmedju koncentracija T3 i koncentracija bikarbonata i nivoa pH, kao i naši rezultati tireoidnih pokazatelja u

ketoacidozi dijabetičara i metaboličkoj acidozi dojenčadi, ukazuju da je acidoza možda jedan od faktora koji utiče na generaciju i aktivnost enzima perifernog metabolizma tireoidnih hormona. I ovo interesantno područje moglo bi da bude predmet daljnih istraživanja.

Istovjetnost naših rezultata sa rezultatima drugih autora, kao i njihova različitost u pojedinim elementima sa rezultatima nekih autora prilog su tvrdnji da dijabetes za sada još nije dovoljno u potpunosti izučen da bi se donosili definitivni stavovi o vezi s perifernim metabolizmom tireoidnih hormona.

Zbog toga naši rezultati su značajan doprinos ovoj problematici, ali ona i dalje ostaje aktuelna tema fundamentalnih i kliničkih istraživanja.

4.2. UTICAJ VIRUSNOG HEPATITISA A NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH PARAMETARA U KRVI

Ispitujući koncentracije tireoidnih parametara u krvi djece oboljele od virusnog hepatitisa A, uočili smo da u zavisnosti od težine bolesti nastaju promjene u koncentracijama ovih parametara. U ispitanika sa blažim i težim oblikom bolesti koncentracije T3 su statistički značajno niže, a koncentracije T4 i TBG više u odnosu na kontrolnu grupu.

U ispitanika sa težim oblikom bolesti uočene su statistički značajno veće vrijednosti biološki manje aktivnog rT3. U obje grupe ispitanika promjene u koncentracijama TSH i FT4 nisu zapažene u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 8 i 9).

Nalaz visokih koncentracija ukupnog T4 i TBG naših ispitivanja u pacijenata oboljelih od virusnog hepatitisa A u skladu je sa ispitivanjima Schusslera i sar. (1978). Tome se pridružuje i rezultat za T3, koji u našim ispitivanjima pokazuje širok raspon oko srednjih vrijednosti u odnosu na kontrolnu grupu.

Interesantan rezultat naših ispitivanja je uredan nalaz rT3 u bolesnika sa blažim oblikom bolesti, kao i njegovo povećanje u ispitanika sa težim oblikom. Povećanje ovog parametra uočeno je u ispitanika sa hepatičnom cirozom (Ködding i sar., 1976; Grün i Kaffarnik, 1985) i drugim hroničnim bolestima jetre (Chopra i sar., 1975), što potvrđuje da teža oboljenja jetre prati povećanje rT3.

Uloga jetre u perifernom metabolizmu tireoidnih hormona ispitivana je u zdravih ispitanika i bolesnika sa različitim oboljenjima ovog organa u odraslom dobu (Noumura i sar., 1974; Chopra, 1976; Ködding i sar., 1976; Grün i sar., 1985). Medjutim, postoji malo publikacija o perifernom metabolizmu tireoidnih hormona u toku akutnog virusnog

hepatitisa A u dječijem dobu. Kao što je poznato jetra ima bitnu ulogu u metabolizmu tireoidnih hormona. Osim što je mjesto sinteze tri specifična proteinska nosača za T3 i T4, ona je i prostor za uskladištenje tiroksina.

U jetri nastaje i periferna monodejodinizacija T4, pri čemu se proizvodi aktivni T3 i inaktivni rT3. Razumljivo je da svaki poremećaj funkcije jetre može uticati na periferni metabolizam ovih hormona (Ingenbleek, 1980).

Povećanje koncentracija ukupnog T4 u oba oblika bolesti je sekundarno. Nastalo je zbog povećanja TBG, koji se smatra nespecifičnim markerom inflamatornih procesa (Schusler i sar., 1978). Ovo potvrđuju i rezultati za FT4. On je u obje grupe ispitanika oboljelih od virusnog hepatitisa blizak vrijednostima kontrolne grupe. Značajno niže vrijednosti T3 u obje grupe ispitanika ukazuju da je monodejodinizacija vanjskog prstena tiroksina umanjena. Ovome doprinose i povećane koncentracije rT3 u bolesnika sa težim oblikom bolesti. Naime, poznato je da enzim 5'-monodejodinaza pokazuje visoki afinitet za dejodinizaciju rT3, a kako su u toku oštećenja hepatocita njegova aktivnost ili stvaranje umanjeni, smanjena je produkcija T3 i razgradnja rT3. Tireoidni status pacijenata oboljelih od virusnog hepatitisa A pokazuje da se u toku ovog oboljenja razvija sindrom eutireoidne bolesti.

4.3. UTICAJ PERINATALNIH FAKTORA (ASFIKSIJA I CARSKI REZ) NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI PUPČANIKA

Rezultati naših ispitivanja ukazuju da intrauterina asfiksija fetusa, kao i metod rođanja utiču na koncentracije tireoidnih hormona u krvi pupčanika. Uočene su signifikantno niske koncentracije T4, FT4, rT3 i TBG u novorođjenčadi rođene carskim rezom (indikacija za ovaj metod rođanja je bila preteća intrauterina asfiksija ploda) u odnosu na zdravu novorođjenčad rođenu prirodnim putem (Tabela 1). Značajnih promjena u koncentracijama T3 i TSH izmedju ove dvije grupe ispitanika nije bilo (Tabela 1). Ispitivanja Jacobsa i sar. (1979), Byfielda i sar. (1978), Franklina i sar. (1986), Shilenoka i sar. (1988) upućuju da različiti perinatalni faktori mogu dovesti do značajnih promjena u koncentracijama tireoidnih hormona u krvi pupčanika novorođjenčeta.

Rezultati naših ispitivanja nisu u potpunosti u skladu sa rezultatima drugih istraživača. Franklin i sar. (1985), nisu zapazili nikakve bitne promjene u koncentracijama T4, T3, rT3, FT4, TSH i TBG u krvi pupčanika izmedju zdrave i asfiktične novorođjenčadi rođene prirodnim putem. Medjutim, isti autor (Franklin i sar., 1985a) ukazuje na

osnovu svojih ispitivanja da operacijsko dovršenje poroda može imati uticaja na koncentracije tireoidnih hormona u krvi pupčanika. Naši rezultati dobiveni za T4 u asfikične novorodjenčadi rodjene carskim rezom, signifikantno niži od rezultata kontrolne grupe, u potpunosti su podudarni rezultatima Franklina i sar. (1985a). Rezultati dobiveni za TSH, koji se bitno ne razlikuju od rezultata kontrolne grupe, takodje su u skladu sa rezultatima ovog autora.

Ispitivanja homogenata placente ljudi, miševa i svinja dokazuju da su intaktne ćelije placente mjesto dejodinizacije unutrašnjeg prstena T4 i T3 (Penny i sar., 1986). Pri tome nastaje manje aktivni hormon rT3 i T2 (Ingebar, 1985). Specifična važnost ove dejodinizacije u strukturama placente nije poznata (Hidal i Kaplan, 1985). Postoje mišljenja da ovaj proces dijelom služi kao zaštita fetusa od majčinog T4 i T3 (Penny i sar., 1986), mada se tvrdi i suprotno (Fisher i Klein, 1981).

Koncentracije tireoidnih pokazatelja u krvi pupčanika novorodjenčeta predstavljaju odraz perifernog metabolizma tireoidnih hormona majke u placenti i perifernog metabolizma ovih hormona u novorodjenčeta. Poznato je da su koncentracije rT3 u krvi pupčanika zdrave novorodjenčadi veće od koncentracija T3 (Walfish, 1981), što su potvrdila i naša

ispitivanja u ovoj grupi ispitanika. Upoređujući ovakva zapažanja sa koncentracijama istih parametara u zdrave novorodjenčadi u toku prvih dana života, kada dolazi do smanjenja koncentracija rT3 i povećanja koncentracija T3, može se zaključiti da su nalazi rT3 i T3 u krvi pupčanika više odraz perifernog metabolizma ovih hormona u placenti, nego u organizmu fetusa. Potvrda tome su i ispitivanja Pennya i sar. (1986), koji je dobio signifikantno više vrijednosti rT3 u uzorcima krvi iz arterije u odnosu na uzorke iz vene pupčanika.

Enzim 5-monodejodinaza, odgovoran za konverziju T4 u rT3, osjetljiv je na promjene intracelularnog acidobaznog miljea, kao i svi drugi enzimi. Medjutim, uloga intracelularnog pH u upravljanju perifernom konverzijom T4 je nejasna, ali potencijalno interesantna (Gershengorn i sar., 1980). Niske koncentracije rT3 u krvi pupčanika asfiktične novorodjenčadi rodjene carskim rezom u odnosu na zdravu novorodjenčad, u našim ispitivanjima napominju da je acidoza vjerovatno direktni inhibitor aktivnosti enzimatskih procesa dejodinizacije u placenti, kao i na mjestima njihovog djelovanja u fetusa.

Istraživanja drugih autora (Walfisha, 1976; Baničević i sar., 1987) ukazuju da je u novorodjenčadi sa perinatalnim komplikacijama često prolazno povišenje koncentracija TSH,

vjerovatno kao odraz naglašenog i produženog TSH talasa. Medjutim, naša ispitivanja kao i ispitivanja Franklina i sar. (1985a) ističu da perinatalna asfikacija, udružena sa operacijskim dovršenjem poroda (carski rez), ne utiče na koncentracije TSH u krvi pupčanika novorodjenčeta. Ukoliko se prihvati tvrdnja da se koncentracija TSH ne mijenja ili blago raste u situacijama stresa (Djurić i sar., 1985a), onda naši rezultati dobiveni za TSH u asfiktične novorodjenčadi ukazuju da intrauterina asfiksija ne utiče na povećanje sekrecije TSH fetusa.

Vjerovatno da pojam "perinatalni faktori" obuhvata više različitih činilaca koji varijabilno utiču na koncentracije tireoidnih hormona u krvi pupčanika novorodjenčeta. Smatramo da bi daljna istraživanja, bazirana na pojedinačnom ispitivanju svakog perinatalnog faktora na koncentracije ovih hormona u krvi pupčanika, doprinijela razjašnjenju problema.

4.4. UTICAJ PROTEINOENERGETSKE POTHRANJENOSTI NA KONCENTRACIJE TIREOIDNIH HORMONA U KRVI DOJENČADI

Ispitivanjem koncentracije tireoidnih pokazatelja u krvi dojenčadi sa proteinskoenergetskom pothranjenošću ustanovili smo niže koncentracije tireoidnih hormona i povišene

koncentracije tireotropina u odnosu na zdravu dojenčad. Ovo se posebno odnosi na koncentracije T4, FT4, rT3 i TSH u kojih je zabilježena statistički značajna razlika (Tabela 2). Analizirajući pojedinačne vrijednosti tireoidnih parametara (Slika 5), uočili smo da su u pojedine dojenčadi sa proteinskoenergetskom pothranjenošću ove vrijednosti bile u izrazito hipotireoidnom području. Primjenom TRH testa u 13-ero ispitanika ove grupe (Tabela 3), radi ispitivanja hipotalamo-pituitarne osovine, dobili smo značajno veće stimulišuće srednje vrijednosti TSH, 30. i 60. minuta u odnosu na zdravu dojenčad.

Niske serumske koncentracije tireoidnih pokazatelja u krvi zapažene su u odraslih pacijenata sa proteinskoenergetskom pothranjenošću (Chopra i sar., 1975), zatim u pacijenata sa anoreksijom nervozom (Moore i sar., 1979) i u toku gladovanja (Portnay i sar., 1974). Prvu studiju o promjenama serumskih koncentracija tireoidnih parametara u djece sa proteinskoenergetskom pothranjenošću objavio je Ingenbleek i sar. (1975), nakon ispitivanja senegalske djece prosječne dobi od 2 godine i praćenju koncentracije navedenih parametara prije, u toku i nakon dijetskog tretmana.

Naši rezultati dobiveni mjerenjem koncentracije tireoidnih parametara za T4 i FT4 bili su podudarni sa rezultati-

ma Kalka i sar. (1986) i Ingenbleeka i sar. (1975) ali ne i za T3, rT3, TBG i TSH. Iako su rezultati za T3 niži od rezultata kontrolne grupe, ne podudaraju nam se sa rezultatima ovih autora, koji su dobili signifikantno niže vrijednosti T3 u djece sa proteinskoenergetskom pothranjenošću u odnosu na kontrolnu grupu zdrave djece.

Takodje, naši rezultati za rT3 u pothranjene djece bili su statistički značajno niži, a u ispitivanjima Ingenbleeka i sar. (1975) statistički značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu. Isti autor nije našao promjene u koncentracijama TSH između pothranjene i zdrave djece, a u našim ispitivanjima koncentracija ovog parametra bile su statistički značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu.

Rezultati TSH na egzogenu primjenu TRH, dobiveni 30. i 60. minuta (Tabela 3), u skladu su sa nalazima drugih istraživača (Pimstone i sar., 1973). Njihovo je mišljenje da ovi abnormalni odgovori izrazito ukazuju na očigledan ili barem latentan hipotireoidizam. Razmatrajući naše pojedinačne nalaze TRH testa i tireoidnih hormona na periferiji, i uskladjujući ih sa savremenim kriterijumima za pojedine oblike hipotireoidizma, konstatovali smo da su 2 dojenčeta bila u eutireozii, 7 u latentnom hipotireoidizmu, 2 u primarnoj hipotireozii i 2 u sekundarnoj hipotalamičnoj hipotireozii.

Ingenbleek i sar. (1980) smatraju da signifikantno niže vrijednosti T4 u djece sa proteinskoenergetskom pothranjenošću u odnosu na zdravu djecu nastaju zbog kombinovanih efekata niske koncentracije tiroksin vezujućih proteina i umanjene tireoidne sekrecije. Naši rezultati za TBG u ovoj grupi ispitanika bitno se ne razlikuju od ispitanika kontrolne grupe i zato djelomično ne potkrepljuju mišljenje ovog autora. Međutim, niske koncentracije T4 navode na to da je sinteza ovog hormona u tireoideji umanjena zbog deficita proteina u organizmu. Na ovo upućuju i niske koncentracije FT4 u našim i ispitivanjima drugih autora (Ingenbleek i sar., 1975; Kalk i sar., 1986), koji ukazuju da je dugotrajna loša ishrana uvijek bila u vezi sa koncentracijama FT4 u hipotireoidnom području, kao rezultat funkcionalno umanjenog kapaciteta tireoideje. Očuvane koncentracije T3 u dojenčadi sa proteinskoenergetskom pothranjenošću, kao i nešto niže koncentracije rT3 u našim ispitivanjima ukazuju da je periferna generacija aktivnog hormona T3 na izvjestan način očuvana, pošto stvaranje ovog hormona u jetri i drugim mjestima u organizmu ne zahtijeva početnu proteinski sintezu, nego samo dejodinizaciju vanjskog prstena molekule tiroksina. Međutim, ovo pitanje zahtijeva daljna istraživanja.

Dato objašnjenje ne potvrđuju rezultati Ingenbleeka i sar., (1985). Oni su u ovoj grupi ispitanika konstatovali pored niskih koncentracija T4 i niske koncentracije T3 i smatra-

ju da su niske koncentracije T3 posljedica smanjene periferne T4 monodejodinizacije. Medjutim, ne treba zaboraviti da su vrijednosti TBG i TBPA u ispitivanjima ovog autora bile značajno manje u odnosu na kontrolnu grupu, što upućuje na zaključak o postojanju težih oblika proteinskoenergetske pothranjenosti.

Naši rezultati ispitivanja hipotalamo-pituitarne osovine su u skladu sa rezultatima Pimstona i sar., (1973). Analiza pojedinačnih rezultata TRH testa i tireoidnih hormona na periferiji potvrđuju pretpostavku ovog autora da je u stanjima proteinskoenergetske pothranjenosti prisutan bar latentni hipotireoidizam.

Izvjesno je svakako da je neposredno otpuštanje TSH u velikim količinama nakon stimulacije sa TRH pokazalo da se dovoljne, pa čak i veoma velike količine TSH sintetizuju i deponuju u hipofizi ovih pacijenata (Ingenbleek i sar., 1980). Slabije otpuštanje ovih akumuliranih količina TSH u hipofizi vjerovatno je posljedica umanjene konverzije T4 u T3 na nivou hipofize. Ovo može biti prisutno u situacijama kao što su proteinskoenergetska malnutricija. Medjutim i ovo pitanje zahtijeva daljna istraživanja (Ingenbleek i sar., 1980).

4.5. UTICAJ TERAPIJSKE PRIMJENE FENOBARBITONA NA TIREOIDNE HORMONE U KRVI DJECE OBO- LJELE OD EPILEPSIJE

Uporedjenjem rezultata koncentracija tireoidnih parametara dvije grupe ispitanika koje su primale fenobarbiton sa rezultatima zdravih ispitanika, zapaženo je da ovaj lijek djeluje sasvim različito (Tabela 10). U grupi ispitanika koja je primala fenobarbiton samo u toku dva dana (I grupa), kada je postignuta terapijska koncentracija lijeka u krvi, uočene su niže, ali statistički neznačajne vrijednosti T3, dok je u grupi ispitanika koja je ovaj lijek primala duže vremena (II grupa), zabilježen statistički značajan pad biološki aktivnog T3 u odnosu na kontrolnu grupu. Sasvim suprotni rezultati dobiveni su za biološki neaktivni rT3. Naime, ispitanici prve grupe imali su statistički značajno veće koncentracije rT3, a ispitanici druge grupe statistički značajno niže vrijednosti rT3. Značajno povećane koncentracije TBG u ispitanika prve grupe prati ne-signifikantno povećanje T4 i sniženje TSH, a u ispitanika druge grupe značajan pad serumskih koncentracija TBG prati značajan pad T4, ali i FT4, u odnosu na rezultate istih parametara kontrolne grupe. Bitne promjene za vrijednosti TSH druge grupe ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu nisu uočene.

Uticaj različitih antikonvulzivnih lijekova (fenitoin, primidon, difenilhidantoin, karbamazepin) na koncentracije tireoidnih hormona u krvi djece koja boluju od epilepsije uočili su i drugi autori (Fichel i Knöpfle, 1978; Ilyes i sar., 1985; De Luca i sar., 1986; Ericsson i sar., 1985). S obzirom da u literaturi nismo našli podatke o uticaju kratkotrajne i dugotrajne primjene fenobarbitona kao monoterapije za epilepsiju u dječijem dobu na periferni metabolizam tireoidnih hormona, za uporedjenje naših rezultata sa rezultatima drugih autora odabrali smo primidon. Taj lijek predstavlja pogodan model sa okolnošću da je ključni aktivni metabolit ovog lijeka fenobarbiton (Rall i Schleifer, 1985). Ispitujući uticaj primidona na koncentracije tireoidnih pokazatelja u krvi 25-ero djece koja su ovaj lijek primala duže vremena Fishsel i Knöpfle (1978) su dobili značajno niže vrijednosti koncentracija T4, FT4 i TBG, što je u skladu sa našim ispitivanjima u drugoj grupi ispitanika; ali isti autor nije našao promjene u serumskim koncentracijama T3, što se ne podudara sa našim rezultatima. Takodje, statistički značajno niže koncentracije bazalnih vrijednosti TSH u ispitivanjima ovih autora nisu u skladu sa rezultatima naših ispitivanja, mada je zapaženo blago sniženje ovog hormona.

Prateći promjene koncentracije tireoidnih hormona u krvi djece koja su bolovala od epilepsije, a primala duže vremena primidon Ilyes i sar. (1985) su zapazili značajno niže koncentracije T4, FT4 i T3 kao i rezultati naših ispitivanja. Koncentracije TSH se nisu razlikovale od nalaza kontrolne grupe zdravih ispitanika i time su podudarne sa našim ispitivanjima, za razliku od rezultata za TBG ovog istraživača, koji nije našao bitne značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

Navedeni autori nisu ispitivali uticaj ovog lijeka na koncentracije serumskog rT3 kao značajnog parametra perifernog metabolizma T4.

Poznato je da svi barbiturati primarno povećavaju aktivnost mikrozomalnih hepatičnih enzima kao rezultat povećanja enzimskog sadržaja (Bertino i sar., 1986). Osim toga barbiturati indukuju vezivanje tiroksina za mikrozomalne proteine hepatocita, a poznato je i njegovo djelovanje u smislu ubrzavanja procesa dejodinizacije i bilijarne ekskrecije ovog hormona (Oppenheimer i sar., 1968). Pod dejstvom ovog lijeka povećan je periferni klirens tireoidnih hormona. Ostvaruje se ubrzanjem dejodinativnog i fekalnog odstranjivanja tiroksina i povećanjem fekalnog eliminisanja trijodotironina (Oppenheimer i sar., 1970).

Prema tome, dobijene rezultate možemo protumačiti na slje-

deći način: već poslije kratkotrajne primjene fenobarbitona blago je smanjen sadržaj T3 i značajno povećan rT3 i TBG, što se može objasniti početnim dejstvom fenobarbitona na organizam kao egzogene supstance. Za tako kratko vrijeme nije moglo da dodje do povećanja sadržaja mikrozomalnih enzima jetre do nivoa koji bi se odrazio na smanjenje sadržaja pojedinih tireoidnih hormona u krvi, kao što je to bio slučaj pri njegovoj dugotrajnoj primjeni. Pri toj primjeni došlo je do statistički značajnog smanjenja T3, T4, FT4, rT3 i TBG, što se može pripisati povećanom sadržaju mikrozomalnih enzima, a time i njihovoj većoj aktivnosti u navedenim uslovima primjene fenobarbitona, što je u saglasnosti sa napred navedenim nalazima drugih autora.

Na osnovu toga naši rezultati govore u prilog da dugotrajna primjena fenobarbitona kao monoterapije epilepsije u djece dovodi do značajnog poremećaja perifernog metabolizma tireoidnih hormona. To ukazuje na moguće opasnosti njegove dugotrajne terapijske primjene u ovoj indikaciji. Zato bi u smislu prevencije poremećaja tireoidnih hormona njihov status trebalo pažljivo pratiti u djece na dugotrajnoj terapiji fenobarbitonom, kako bi se na vrijeme takvi poremećaji uočili i preduzele odgovarajuće terapijske mjere (npr. prekid davanja fenobarbitona i uvođenje antiepileptika koji ne ispoljava takva svojstva).

Opasnost razvoja suspektnog hipotireoidizma u djece koja su dugotrajno primala antikonvulzive u terapiji epilepsije, između ostalih i primidon, čiji je aktivni metabolit fenobarbiton, ukazali su i Ilyes i sar. (1985). Također, Fichsel i Knöpfle, (1978) su na osnovu nalaza tireoidnih hormona na periferiji, identičnih sa našim rezultatima (T4, FT4 i TSH), kao i na osnovu rezultata da antikonvulzivi izazivaju inhibiciju TRH, zaključili da dugotrajna primjena anti-epileptika izaziva latentni hipotireoidizam.

Istovremeno treba naglasiti da je do sada najveći broj istraživanja bio posvećen uticaju dugotrajne primjene fenobarbitona na metabolizam egzogenih supstanci, uglavnom lijekova (Rall i Schleifer, 1985). Međutim, naša i istraživanja drugih autora ukazuju da ovaj lijek značajno remeti i metabolizam endogenih supstanci. Ta tvrdnja ima prvo-razredni klinički značaj i treba je dalje intenzivno izučavati.

Sumarno, rezultati naših istraživanja pokazuju da se u dijabetesu kao oboljenju, u cjelini razvija sindrom eutireoidne bolesti, kao posljedica poremećenog metabolizma tiroksina. Uslijed intracelularne hipoglikemije i acidoze uz povećanje koncentracija inaktivnog rT3, nastaje znatno manje aktivnog T3.

Do ovog poremećaja dolazi i u blažem i težem obliku virusnog hepatitisa A, uslijed oštećenja hepatocita, što ukazuje na prisustvo ovog sindroma u dječijoj patologiji.

U dojenčadi sa energetskeproteinskom pothranjenošću razvijaju se različiti oblici hipotireoidizma. To se može tumačiti hipometabolizmom uzrokovanim malnutricijom.

U perinatalnoj patologiji promjene u koncentracijama tireoidnih hormona u krvi prisutne su u asfiktiske novorođenčadi rodjene carskim rezom, zatim u novorođenčadi sa intrakranijalnim povredama, ali ne i u asfiktiske novorođenčadi rodjene prirodnim putem. Ovo ukazuje na potrebu cjelovitog izučavanja statusa tireoidnih hormona u pojedinim stanjima perinatalne patologije.

Posebno treba istaći uticaj dugotrajne primjene fenobarbitona kao monoterapije epilepsije na smanjene koncentracije tireoidnih hormona, koja prema navodima u literaturi i rezultatima ovog rada mogu da dovedu ne samo do suspektnog već i do latentnog hipotireoidizma. Zato se ukazuje potreba posebnog praćenja ove djece radi pravovremenog poduzimanja preventivnih mjera.

Izmijenjen tireoidni status u bolesnika sa netireoidnim bolestima (dijabetes, virusni hepatitis A, perinatalna asfiksija, malnutricija, monoterapija fenobarbitonom) ukazuje na usku vezu između tih bolesti i tireoideje

kao značajnog regulatora vitalnih metaboličkih procesa u organizmu. To doprinosi boljem poznavanju tireoidnih hormona u netiroidnim bolestima, što je značajno ne samo za patologiju već i za terapiju u dječijem dobu.

V Z A K L J U Č C I

Ispitivanjem 283-oje djece podijeljene u šest grupa (dijabetes - nestabilni, stabilni i ketoacidoza; virusni hepatitis - blaži i teži oblik bolesti; asfiktična novorođenčad rođena carskim rezom; dojenčad u metaboličkoj acidozi; dojenčan sa proteinskoenergetskom pothranjenošću i djeca oboljela od epilepsije liječena fenobarbitonom kao monoterapijom) uz odgovarajuće kontrolne grupe zdrave djece odredjivanjem produkata tiroksina - trijodtironina i reverznog trijodtironina, kao i drugih parametara tireoidne funkcije (T4, FT4, FSH i TBG) u krvi, ustanovljeno je sljedeće:

1. U djece sa dobro kontrolisanim dijabetesom koncentracije tireoidnih hormona nisu se razlikovale od kontrolne grupe. Medjutim u nestabilnom dijabetesu i ketoacidozi ustanovljeno je značajno smanjenje aktivnog T3 i značajno povećanje inaktivnog rT3, što ukazuje na postojanje sindroma eutireoidne bolesti u ovoj grupi ispitanika.
2. U zavisnosti od težine bolesti u djece oboljele od virusnog hepatitisa A (lakši oblik oboljenja), statistički je značajno smanjenje T3, ali ne i povećanje nivoa

rT3. Nasuprot ovome, u težem obliku oboljenja, paralelno sa smanjenjem T3, značajno je povećanje sadržaja rT3. Istovremeno u obje grupe ispitanika ustanovljeno je statistički značajno povećanje TBG, praćeno povećanjem koncentracija ukupnog tiroksina. Na osnovu rezultata zaključak je da se i u toku virusnog hepatitisa A razvija sindrom eutireoidne bolesti.

3. U novorođenčadi sa perinatalnom asfiksijom rođenih carskim rezom, osim smanjenja T4, FT4 i TBG, ostali parametri tireoidne funkcije bili su na nivou koncentracija kontrolne grupe zdrave novorođenčadi.
4. U grupi dojenčadi sa proteinskoenergetskom pothranjenošću nadjeno je smanjenje T4, FT4 i rT3, a povećanje koncentracija TSH, dok ostali parametri nisu bitno promjenjeni. Primjenom TRH testa u ovoj grupi ispitanika ustanovljeno je postojanje različitih oblika hipotireoidizma.
5. U dojenčadi sa metaboličkom acidozom statistički je značajno smanjenje koncentracija T3 i statistički značajno povećanje rT3, kao i smanjenje T4 i FT4, što ukazuje na težinu sindroma eutireoidne bolesti.

6. U djece sa epilepsijom liječenom fenobarbitonom kao monoterapijom pri dvodnevnoj i šest i višemjesečnoj primjeni uočena su dva suprotna efekta: statistički značajno povećanje rT3 i TBG u dvodnevnoj primjeni lijeka, a statistički značajno sniženje T3, T4, TBG i rT3 u dugotrajnoj primjeni. Ovo ukazuje na signifikantno poremećen metabolizam tireoidnih hormona u djece sa dugotrajnom terapijom fenobarbitonom.

Dobijeni rezultati u cjelosti pokazuju da se u ispitanika sa nestabilnim dijabetesom, ketoacidozom, virusnim hepatitisom A i metaboličkom acidozom razvija sindrom eutireoidne bolesti. U stanjima kao što su proteinsko-energetska pothranjenost razvijaju se različiti oblici hipotireoidizma, a u novorodjenčadi sa perinatalnom asfiksijom rođenih carskim rezom i u djece koja dugo-trajno primaju fenobarbiton, značajno je smanjenje tireoidnih hormona u krvi.

VI S A Ž E T A K

Ispitivanjem 283-oje djece podijeljenih u šest grupa (dijabetes - stabilni, nestabilni i ketoacidoza; virusni hepatitis A - blaži i teži oblik bolesti; asfiktična novorođenčad rođena carskim rezom; dojenčad u metaboličkoj acidozi; dojenčad sa proteinskoenergetskom pothranjenošću i djeca oboljela od epilepsije liječene fenobarbitonom kao monoterapijom) uz postojanje odgovarajućih kontrolnih grupa zdrave djece putem određivanja produkata tiroksina: trijodtironina i reverznog trijodtironina, kao i drugih parametara tireoidne funkcije (T4, FT4, TSH i TBG) u krvi, ustanovljeno je sljedeće:

- u djece oboljele od šećerne bolesti, virusnog hepatitisa A i u dojenčadi u metaboličkoj acidozi javlja se klasičan sindrom eutireoidne bolesti u čijoj osnovi leži poremećen periferni metabolizam tiroksina;
- u asfiktične novorođenčadi rođene carskim rezom postoji sniženje tireoidnih hormona u krvi pupčanika, vjerovatno prouzrokovano intracelularnom acidozom;
- u dojenčadi sa proteinskoenergetskom pothranjenošću ne nalazimo eutireoidni sindrom, već rezultati ukazuju na

razne oblike hipotireoidizma, što se može tumačiti hipometabolizmom uzrokovanim malnutricijom i

- u djece koja primaju fenobarbiton kao antiepileptik snižavaju se serumske koncentracije tireoidnih hormona kao posljedica povećanja sadržaja mikrozomalnih enzima jetre i ubrzane razgradnje i eliminacije ovih hormona.

Dobijeni rezultati pokazuju da je u navedenim netireoidnim bolestima tireoidni status u djece izmijenjen. Ovo ukazuje na blisku vezu tih bolesti i hormona tireoideje, značajnih regulatora vitalnih metaboličkih procesa u organizmu. To doprinosi boljem poznavanju patologije, što je značajno za prevenciju i terapiju bolesti tireoideje u netireoidnim bolestima.

VII S U M M A R Y

Examining 283 children divided into six groups (stable and unstable diabetes and ketoacidosis, virus hepatitis A - mild and severe forms of diseases, asphyctic newborns born by section cesarean, infants in stage of metabolic acidosis, infants with protein-energetic underfeeding and children suffering from epilepsy treated by phenobarbiton as monotherapy) against the corresponding control groups of health children formed by determination of thyroxine products: triiodothyronine and reverse triiodothyronine as well as other parameters of thyroidal function (T4, FT4, TSH, and TBG) in blood, we have come to the following results:

- among children suffering from diabetes, virus hepatitis A and infants in stage of metabolic acidosis appears a classical euthyroid sick syndrome in which basis lies a disturbed peripheral metabolism of thyroxine;
- among asphyctic newborns by section cesarean a reduction of thyroidal hormones in blood of umbilical cord exists, probably caused by intracellular acidosis;

- in infants with protein-energetic malnutrition an euthyroidal sick syndrome is not found, but the results point to diverse forms of hypothyreosis, which is possible to explain by hypometabolism caused by malnutrition, and

- among the children treated by phenobarbiton as an antiepileptic serum concentrations of thyroidal hormones are lowered as a result of an increase of microsomal enzymes levels in the liver and fast disintegration and elimination of these hormones.

The results yielded show that in above mentioned non-thyroidal diseases the thyroid status among children is changed. This indicates to a close relation of these diseases and hormone of thyroidal important regulators of vital metabolic processes in an organism. That is a contribution to better knowledge of pathology which is important for prevention and treatment of thyroidal diseases in non-thyroid diseases.

VIII L I T E R A T U R A

- Alexander, C. M., Kaptein, E. M., Lum, M. C. S. Spencer, C. A., Kumar, D. and Nicoloff J. T. (1982). Pattern of Recovery of Thyroid Hormone Indices Associated with Treatment of Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54, 362-366.
- Baničević, M., Subotić, Z. i Kurt, N. (1987). Kliničke i laboratorijske odlike kongenitalnog hipotireoidizma kod novorođenčadi otkrivenog skrining programom. *Srp. arh. celok. lek.*, 115, 677-697.
- Barsano, C. P. and DeGroot, L. J. (1979). Dyshormonogenetic goitre. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 8, 145-148.
- Baxter, J. D., Eberhardt, L., Apriletti, J. W., Johnson, L. K., Ivarie, R. D., Schachter, B. S., Moris, J. A., Seeburg, P. H., Goodman, M. H., Latham, K. R., Polansky, J. R. and Martial J. A. (1979). Thyroid Hormone Receptors and Responses. *Recent Progress in hormone research*, 35, 97-153.
- Bernasconi, S., Vanelli, M., Nori G., Sriacusano, M. F., Marcellini, C., Butturini A. and De Luca F. (1984). Serum TSH, T4, T3, FT4, FT3, rT3, and TBG in Youngsters with Non-Ketotic Insulin-Dependent Diabetes mellitus. *Hormone Res.*, 20, 213-217.
- Bertino, J. S. and Michael, D. (1986). Barbiturate and Nonbarbiturate Sedative Hypnotic Intoxication in Children. *Pediatrics Clinics of North America*, 33, 703-722.

- Borkenstein, H. M. (1985). Thyroid abnormalities in type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*, 106, 1058-1059.
- Braverman, L. E., Ingbar, S. H. and Sterling K. (1970). Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J. Clin. Invest.*, 49, 855-864.
- Brumec, V. i Bregun-Dragić, N. (1977). Reanimacija deprimiranog novorodjenčeta. U: *Perinatalna medicina*, EDS, V. Brumec i A. Kurjak, str. 379-389, Medicinska naklada, Zagreb.
- Byfield, P. G. H., Bird, D., Yopez, R., Land, M. and Himsworth R. L. (1978). Reverse triiodothyronine, thyroid hormone, and thyrotropin concentrations in placental cord blood. *Archives of Disease in Childhood*, 53, 620-624
- Castells, S. (1984). Thyroid Function in Juvenile Diabetes. *Pediatrics Clinics of North America*, 31, 623-634.
- Cavalieri, R. R. and Rapoport, B. (1977). Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Annu. Rev. Med.*, 28, 57-65.
- Chopra, I. J., Solomon, D. H. and Chua Teco, G. N. (1973). Thyroxine: Just a prohormone or a hormone too? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 1050-1057.
- Chopra, I. J., Solomon, D. H., Chopra, U., Young, R. T. and Chua Teco G. N. (1974). Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence of euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39, 501-511.

- Chopra, I. J., Chopra, U., Smith, S. R., Reza, M. and Solomon, D. H. (1975). Reciprocal Changes in serum Concentrations of 3,3', 5'-Triiodothyronine (Reverse T3) and 3,3', 5'-Triiodothyronine (T3) in Systemic Illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41, 1043-1049.
- Chopra, I. J. (1976). An Assessment of Daily Production and Significance of Thyroidal Secretion of 3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse T3) in Man. *J. Clin. Invest.*, 58, 32-40.
- Chopra, I. J. (1977). A study of extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in vitro. *Endocrinology*, 101, 453-463.
- Chopra, I. J., Solomon, D. H., Chopra, U., Wu, S. Y., Fisher, D. A. and Nakamura, Y. (1978). Pathways and metabolism of thyroid hormones. *Recent Prog. Horm. Res.*, 34, 521-567.
- Davis, P. J., Davis, F. B. and Bals, S. D. (1982). Studies on the mechanism of thyroid hormone stimulation in vitro of human red cell Ca²⁺-ATPase activity. *Life Sciences*, 30, 675-682.
- DeGroot, L.J., Decostre, P. Phair, R. (1971). A mathematical model human iodide metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 32, 757-760.
- DeGroot, L.J. and Niepomniszeze H. (1977). Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism*, 26, 665-718.
- DeGroot, L.J., Rue, P. A., Robertson, M. and Scherberg, N. (1977). Triiodothyronine stimulates nuclear RNA synthesis. *Endocrinology*, 101, 1690-1700.

- De Luca, F., Arrigo, T., Pandullo, E., Siracusano, M. F., Benvenga, S. and Trimarchi, F. (1986). Changes in thyroid function test induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *Eur. J. Pediatr.*, 145, 77-79.
- De Robertis, E. D. P. and De Robertis, E. M. F. (1980). *Cell and Molecular Biology*. Saunders. Philadelphia.
- Dorchy, H., Bourdoux, P. and Lemiere B. (1985). Subclinical thyroid hormone abnormalities in type I diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control. *Acta Paediatr. Scand.*, 74, 386-389.
- Dučić, V., Arifhodžić, N. i Grujić, E. (1985). Današnje mogućnosti u liječenju i kontroli juvenilnog dijabetesa. Zbornik radova III kongresa ljekara BiH, str. 713-717, Društvo ljekara BiH, Sarajevo.
- Djurić, S. D. i Nešović, M. (1985). Regulisanje sekrecije tireostimulišućeg hormona (TSH). U: *Osnovi neuroendokrinologije*, ED, D. S. Djurić, str. 285-313, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Djurić, D. S. i Nešović, M. (1985a). Stres i funkcionisanje neuroendokrinog sistema. U: *Osnovi neuroendokrinologije*, ED, D. S. Djurić, str. 502-512, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Edelman, I. S. and Ismail-Beigi, F. (1974). Thyroid thermogenesis and active sodium transport. *Recent Prog. Horm. Res.*, 30, 235-240.
- Erenberg, A., Phelps, D. L., Lam, R. and Fisher, D. A. (1974). Total and free thyroid concentrations in the neonatal period. *Pediatrics*, 53, 211-216.

- Ericsson, U. B., Bjerre, I., Forsgren, M. and Ivarsson, S. A. (1985). Thyroglobulin and Thyroid Hormones in Patients on Long-Term Treatment with Phenytoin, Carbamazepine, and Valproic Acid. *Epilepsia*, 26, 594-596.
- Fichsel, H. and Knöpfle, G. (1978). Effects of Anticonvulsant Drugs on Thyroid Hormones in Epileptic Children. *Epilepsia*, 19, 323-336.
- Fisher, D. A. and Odell, W. D. (1969). Acute release of thyrotropin in newborn. *J. Clin. Invest.*, 48, 1670-1677.
- Fisher, D. A. (1975). Thyroid function in the fetus. In *Perinatal thyroid physiology and disease*, EDS, D. A. Fisher and G. N. Burrow, pp 21-32, Raven Press, New York.
- Fisher, D. A., Dussault, J. H., Sack J. and Chopra I. J. (1977). Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. *Recent Progr. Horm. res.*, 33, 59-116.
- Fisher, D. A. and Klein A. H. (1981). Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N. Engl. J. Med.* 304, 702-712.
- Flock, E. V., Bollman, J. L., Grindlay, J. H. and Orvis, A. L. (1957). Metabolism of L-thyroxine and L-triiodothyronine in the absence of the liver. *Am. J. Physiol.* 187, 407-414.
- Franklin, R. and O'Grady, C. (1985). Neonatal thyroid function: Effects of nonthyroidal illness. *The Journal of Pediatrics*, 107, 599-601.

- Franklin, R. C., Carpenter, L. M. and O'Grady, C. M. (1985a). Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. Archives of Disease in Childhood, 60, 141-144.
- Franklin, R. C., Purdie, G. L. and O'Grady, C. M. (1986). Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. Archives of Disease in Childhood, 61, 589-592.
- Gavin, L., Castle, J., McMahon, F., Martin, P., Hammond, M. and Cavalieri, R. (1977). Extrathyroidal Conversion of Thyroxine to 3,3'5'-Triiodothyronine (Reverse-T3) and to 3,5.3'-Triiodothyronine (T3) in Humans. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44, 733-742.
- Gavin, L. A., McMahon, A. F. and Moeller M. (1981). The Mechanisms Impaired T3 Production from T4 in Diabetes. Diabetes, 30, 694-699.
- Gershengorn, M. C., Glinoeer, D. and Robbins, J. (1980). Transport and Metabolism of Thyroid Hormones. In The Thyroid Gland, ED, M. De Visscher, pp 81-122, Raven Press, New York.
- Gjurić, G. (1986). Prehrana i poremećaj stanja uhranjenosti. U: Pedijatrija, ED, D. Mardešić, str. 201-246, Školska knjiga, Zagreb.
- Green, W. L. (1978). Mechanisms of Action of Antithyroid Compounds. In The Thyroid a fundamental and clinical text, EDS, S. C. Werner and S. H. Ingbar, pp 77-87. Harper Row, Publishers, New York.

- Grün, R. and Kaffarnik, H. (1985). Schilddrüsenhormone bei Frauen mit Leberzirrhose. *Klin. Wochenschr.*, 63, 752-761.
- Haber, R. S. and Loeb, J. N. (1982). Effects of 3,5,3'-triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. *Endocrinology*, 111, 1217-1223.
- Hepner, G. W. and Chopra, I. J. (1979). Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch. Intern. Med.* 139, 1117.
- Hidal, J. T. and Kaplan, M. M. (1985). Characteristics of Thyroxine 5'-Deiodination in Cultured Human Placental Cells. *J. Clin. Invest.*, 76, 947-955.
- Hocman, G. (1981). Human thyroxine binding globulin (TBG). *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 91, 45-89.
- Hoffken, B., Kodding, R., Muhlen, A., Herman, T., Juppner, H. and Hesch, R. D. (1978). Regulation of thyroid hormone metabolism in rat liver fractions. *Biochem. Biophys. Acta*, 539, 114-124.
- Huang, T. S., Chopra, J. I., Beredo, A., Solomon, D. H. and Chua Teco, G. N. (1985). Skin Is an Active Site for the Inner Ring Monodeiodination of Thyroxine to 3,3',5'-Triiodothyronine. *Endocrinology*, 115, 2106-2113.
- Ikeda T., Takeuchi, T., Ito, Y., Murakami, I., Mokuda, I., Tominaga, M., and Mashiba H. (1986). Effects of Thyrotropin on conversion of T4 to T3 in perfused rat liver. *Life Sciences*, 38, 1801-1806.

- Ilyès, I., Tornai, A., Kirilina, S. and György I. (1985). Influence Anticonvulsant Drugs on Thyroid Hormones in Epileptic Children. *Acta Paediatrica Hungarica*, 26, 307-310.
- Ingbar, H. S. (1985). The Thyroid Gland. In *Textbook of Endocrinology*, EDS, J. D. Wilson and D. W. Foster, pp 682-815, W. B. Saunders, Philadelphia.
- Ingenbleek, Y. (1975). Triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone in protein-calorie malnutrition in infants. *Lancet*, 2, 845-848.
- Ingenbleek, Y. (1980). Thyroid Function in Nonthyroidal Illnesses. In *The Thyroid Gland*, ED, M. De Visscher, pp 499-537, Raven Press, New York.
- Jacobson, B. B., Peiterson, B. and Hummer, L. (1979). Serum concentrations of thyrotropin, thyroid hormones and thyroid hormonebinding proteins during acute and recovery stages of idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatrica Scand.*, 68, 257-264.
- Kadrnka-Lovrenčić, M., Oberiter, V., Reiner-Banovac, Ž., Knežević, J. i Bzik, LJ. (1979). Iskustva s TRH testom u djece s normalnom i poremećenom funkcijom štitnjače. *Lij. vjes.*, 101, 751-754.
- Kalk, W. J., Hofman, K. J. and Smith, A. M. (1986). Thyroid hormone and carrier protein interrelationships in children recovering from kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nutr.*, 43, 406-413.

- Kaplan, M. M. and Utiger, R. D. (1978). Iodothyronine Metabolism in Rat Liver Homogenates. *J. Clin. Invest.*, 61, 459-471.
- Kodding, R., Janzen, J. Schmidt, E. and Hesch, R. D. (1976). Reverse triiodothyronine in lever disease. *The Lancet*, 7, 314.
- Krenning, E. P., Docter, R. and Visser T. J. (1983). Plasma membrane transport of thyroid hormone: its possible pathophysiological significance. *J. Endocrinol. Invest.*, 6, 59-66.
- Landau, R. L. (1986). Endokrinologija. *JAMA*, 2, 104-106.
- Larsen, P. R. (1979). Clinical aspects of derangements in intrathyroidal metabolism. In *Thyroid Today*, 2, 6.
- Larsen, P. R. (1982). Thyroid-pituitary-interaction. Feedback Regulation of Thyrotropin Secretion by Thyroid Hormones. *The New England Journal of Medicine*, 306, 23-32.
- Leonardi, J. L. and Rosenberg I. N. (1977). Subcellular distribution of thyroxine 5'-deiodinase in the rat kidney: A plasma membrane location. *Endocrinology*, 103, 274-280.
- MacFarlane, I. A., Sheppard, M. C., Black, E. G., Gilbey, S. and Wriath, A. D. (1984). The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in Type 1 diabetes: Influence of diabetic metabolic control. *Acta Endocrinologica*, 106, 92-96.

- Mardešić D. (1979). Prehrana. U: Prehrana i bolesti probavnih organa u pedijatriji, EDS, D. Mardešić i M. Kačić, str. 13-160, JUMENA, Zagreb.
- Marjanović, B. (1980). Značaj prevencije recidiva febrilnih konvulzija. U: Problemi u pedijatriji '80, str. 177-185, Naučna knjiga, Beograd.
- Moore, R. and Mills, I. H. (1979). Serum T3 and T4 levels in patients with anorexia nervosa showing transient hyperthyroidism during weight gain. *Clinical Endocrinology*, 10, 443-449.
- Naeije, R., Golstein, J., Clumeck, N., Meinhold, H., Wenzel, K. W. and Vanhaelst L. (1978). A Low T3 syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clinical Endocrinology*, 8, 467-472.
- Nikezić, M., Jokanović, R., Radmanović, S., Nastić-Mirić, D., Dotlić, R., Han, R. i Sajić, S. (1985). Funkcija tireoideje u dece i adolescenata obolelih od insulin zavisnog dijabetesa. *Srp. arh. celok. lek.*, 113, 749-762.
- Nomura, S., Pittman, S. C., Chambers, J. B., Buck, M. W. and Shimizu, T. (1974). Reduced Peripheral Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in Patients with Hepatic Cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 56, 643-652.
- Nunez, J. and Pommier, J. (1982). Formation of thyroid hormones. *Vitamin. Horm.*, 39, 175-229.
- Oppenheimer, J. H., Bernstein, G. and Surks, M. I. (1968). Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxin by phenobarbital. *J. Clin. Invest.*, 47, 1399-1406.

- Oppenheimer, J. H., Schwartz, H. L. and Shapiro, H.C. (1970). Differences in primary cellular factors influencing the metabolism and distribution of 3,5,3'-L-triiodothyronine and L-thyroxine. *J. Clin. Invest.*, 49, 1016-1024.
- Oppenheimer, J. H., Shapiro, H. C., Schwartz, H. L. and Surks, M. (1971). Dissociation between thyroxine metabolism and hormonal action in phenobarbital-treated rats. *Endocrinology*, 88, 115-120.
- Oppenheimer, J. H. (1979). Thyroid Hormone Action at the Cellular Level. *Science*, 203, 971-979.
- Oppenheimer, J. H. (1985). Thyroid Hormone Action at Nuclear Level. *Annals of Internal Medicine*, 102, 374-382.
- Penny, R., Sims, E. M., Campbell, W. G., Spencer, C. A. and Nicoloff, J. T. (1986). Thyroid Indices in Arterial and Venous Cord Blood: Significantly Greater Levels of Reverse Triiodothyronine in Venous Blood Than in Arterial Blood. *Metabolism*, 35, 645-648.
- Petz, B. (1985). Osnovne statističke metode za nematematičare. Sveučilišna naklada Liber, Zagreb.
- Pittman, J. A., Tingley, J. O. and Nickerson, J. F. (1960). Antimetabolic activity of 3,3',5'-triiodo-DL-thyronine in man. *Metabolism*, 9, 293-296.
- Pittman, S. C., Chambers, J. B. and Read, V. H. (1971). The Extrathyroidal Conversion Rate of Thyroxine to Triiodothyronine in Normal Man. *J. Clin. Invest.*, 50, 1187-1196.

- Pimstone, B. L., Becker, D. and Hendrickx, S. (1973). TSH response to synthetic thyrotropin releasing hormone in human protein-calorie malnutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 779-783.
- Pittman, C. S., Suda, A. K., Chambers, J. B. and Ray, G. Y. (1979). Impaired 3,5,3'-Triiodothyronine (T3) Production in Diabetic Patients. *Metabolism*, 28, 333-338.
- Portnay, G. I., O'Brian, J. T., Vagenakis, A. G., Azizi, F., Arky, R. A., Ingbar, S. H. and Braverman, L. E. (1974). The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum on the response to TRH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39, 191-194.
- Postellon, D. C., Becker, D. J. and Foley, J. T. P. (1978). Alterations in triiodothyronine (T3) and reverse triiodothyronine (rT3) concentrations in newly diagnosed patients with juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 27, 498.
- Radetti, D., Drei, F., Franzellin, F., Pasquino, B. and Mangarda, G. (1985). Thyroid function in type 1 juvenile diabetes mellitus: tendency to the low syndrome. *Helv. paediat.*, 40, 461-465.
- Rall, T. W. and Schleifer, L. S. (1985). Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, EDS, Goodman and Gilman's, pp 446-472, Macmillan Publishing Company, New York.
- Robbins J., Cheng S. and Gershengorn M. (1978). Thyroxine transport proteins of plasma molecular properties and biosynthesis. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 34, 477-519.

- Roti, E., Fang, S. L., Green, K., Emerson, C. H. and Braverman, L. E. (1981). Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 498-501.
- Salardi, S., Fava, A., Cassio, A., Cicognani, A., Tassoni, P., Pirozzoli, P., Frejeville, E., Balsamo, A., Cozzuti, E. and Cacciari E. (1983). Thyroid Function and Prolactin Levels in Insulin-dependent Diabetic Children and Adolescents. *Diabetes*, 33, 522-526.
- Sandler, M. P., Robinson, R. P., Rabin, D., Lacy, W. W. and Abumrad, N. N. (1983). The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 479-485.
- Saunders, J., Hall, S. E. H. and Sonksen, P. H. (1978). Thyroid Hormones in Insulin Requiring Diabetes before and after Treatment. *Diabetologia*, 15, 29-32.
- Schussler, G. C., Schaffner, F. and Korn, F. (1978). Increased serum thyroid hormone and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N. Engl. J. Med.*, 299, 510-515.
- Sestoft, L. (1980). Metabolic aspects of the calorogenic effect of thyroid hormones in mammals. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 13, 489-506.
- Shepard, T. H. (1975). Development of the thyroid gland. In *Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence*, ED, L. I. Gardner, pp 220-226, W. B. Saunders, Philadelphia.

- Shilenok, I. G., Voshchenkova, A. A., Kazakova, M. A. and Durmashkina T. V. (1988). The pituitari-thyroid system in newborns with hypoxic traumatic central nervous damage. *Vapros ahranji materinstva i detestva*, 33, 55-38.
- Sinadinović, R. J. (1980). Struktura, biosinteza i sekrecija tireoglobulina: osvrt na fiziološka i patofiziološka pitanja. *Srp. arh. celok. lek.*, 9, 1067-1080.
- Slebodzinski, A. B., Ingram, D. L. and Dauncey M. J. (1985). Conversion of Thyroxin into 3,5,3'-Triiodothyronine in the young pig. *Comp. Biochem. Physiol.*, 80A, 559-563.
- Spaulding, S. W., Chopra, I. J., Sherwin, R. S. and Lyall, S. S. (1976). Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T3 and rT3 in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42, 197-200.
- Sperling, A. M. (1979). Diabetes Mellitus. *Pediatrics Clinics of North America*, 26, 149-169.
- Tobin, R., Berdanier, C. D. and Ecklund, R. (1979). Effects of thyroxine treatment on hepatic membrane ATPase activity in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2, 1235-1245.
- van den Hove;Vandenbroucke, M. F. (1980). Secretion of Thyroid Hormones. In *The Thyroid Gland*, ED, M. De Visscher, pp 61-79, Raven Press, New York.
- Vermaak, W. J., Kalk, W. J. and Zakolski, W. J. (1983). Frequency of euthyroid sick syndrome as assessed by free thyroxine index and a direct free thyroxine assay. *Lancet*, 1, 1373-1375.

- Walfish, P. G. (1976). Evaluation of three thyroid-function screening tests for detecting neonatal hypothyroidism. *Lancet*, 1, 1208-1211.
- Walfish, P. G. (1981). Thyroid physiology and pathology. In *Pediatric Endocrinology*, EDS, R. Collu, J. Ducharme and H. Guyda, pp 357-431, Raven Press, New York.
- Walfish, P. G. (1984). Thyroid function in Pediatrics. In *Pediatric clinical chemistry*, EDS, J. Hicks and R. Boeckx, pp 170-239, W B. Saunders, New York.
- Wartofsky, L. and Berman, D. (1982). Alterations in thyroid function in patients with systemic disease: The euthyroid sick syndrome. *Endocr. rev.*, 3, 164-217.
- Weissel, M. (1982). Diagnosis of Hypothyroidism in Non-Thyroidal Illnesses. In *Adult hypothyroidism*, EDS, R. Hofer and M. Weissel, pp 65-70, Byk-Mallinckrodt, Vienna.
- Yalow, S. R. (1985). Radioimmunoassay of Hormones. In *Textbook of Endocrinology*, EDS, J. D. Wilson and D. W. Foster, pp 123-132, W. B. Saunders Company, Philadelphia.

RADOVI IZ DOKTORSKE DISERTACIJE:

1. Tahirović H, Dučić V, Smajić A. Euthyroid sick syndrome in type I diabetes mellitus in children and adolescents. *Acta Paediatr Hung.* 1991;31(1):67-73. PMID: 1867879.
2. Tahirović H, Marić D. Euthyroid sick syndrome in children with acute viral hepatitis A. *Acta Paediatr Hung.* 1991;31(2):233-9. PMID: 1867890.
3. Tahirović HF The Euthyroid Sick Syndrome in Infants with Severe Metabolic Acidosis. *J Pediatr Endocrinol.* 1991;4(4):239-41. doi.org/10.1515/JPEM.1991.4.4.239.
4. Tahirović HF. Thyroid hormones changes in infants and children with metabolic acidosis. *J Endocrinol Invest.* 1991 Oct;14(9):723-6. doi: 10.1007/BF03347903. PMID: 1761806.
5. Tahirović HF. Transient hypothyroxinemia in neonates with birth asphyxia delivered by emergency cesarean section. *J Pediatr Endocrinol.* 1994 Jan-Mar;7(1):39-41. doi: 10.1515/jpem.1994.7.1.39. PMID: 8186822.

RADOVI IZ DOKTORSKE DISERTACIJE:

1. Tahirović H, Dučić V, Smajić A. Euthyroid sick syndrome in type I diabetes mellitus in children and adolescents. *Acta Paediatr Hung.* 1991;31(1):67-73. PMID: 1867879.

EUTHYROID SICK SYNDROME IN TYPE I DIABETES MELLITUS IN
CHILDREN AND ADOLESCENTS*

H. TAHIROVIĆ, V. DUČIĆ, A. SMAJIĆ

Department of Paediatrics, University of Tuzla,
Yugoslavia

Received 29 August 1989

We studied concentrations of thyroid hormones (T_3 , T_4 , FT_4 , rT_3 , TEG and TSH) in 62 type I diabetic children and adolescents. The patients were classified into group A ($n = 27$, good control, $HbA_{1c} < 10\%$), group B ($n = 19$, poor control, $HbA_{1c} > 10\%$) and group C ($n = 16$, diabetic ketoacidosis, $pH < 7.1$ and $HCO_3^- < 15$ mmol/L). All patients were treated with two daily injections of purified monocomponent insulins. Thirty healthy subjects of the same age served as control group. Patients in group B and C had significantly lower T_3 and higher rT_3 levels ($p < 0.001$) compared to the matched controls (1.5 vs 2.2; 0.9 vs 2.2; 0.58 vs 0.3 and 0.6 vs 0.3 nmol/L). Serum TEG levels were significantly lower ($p < 0.01$) in the group A (19.5 ± 4.3 mg/L), group B (20.3 ± 3.3) and group C (13.0 ± 3.4) compared with control group (24.2 ± 3.1). There was significantly negative correlation between T_3 and HbA_{1c} in group B ($r = 0.545$; $p < 0.02$). The results of this study confirm that euthyroid sick syndrome does exist in type I diabetic children and adolescents with poor metabolic control and ketoacidosis. The inverse relationship between T_3 and HbA_{1c} percentage (low T_3 and high HbA_{1c}) points to the poor diabetic control.

INTRODUCTION

The biochemical changes in circulating thyroid hormones, described as euthyroid sick syndrome /5/ have been observed in uncontrolled type I diabetic children and adolescents /2,3,4/.

It is well recognised that deficiency of insulin, disordered glucose metabolism and ketoacidosis are accompanied by

*This paper was presented in part at the 19th International Congress of Pediatrics, Paris, July 1989

alternation in the peripheral metabolism of thyroid hormones /1,3,7/. Pittman et al /9/ have suggested that T_3 production from peripheral T_4 monodeiodination is impaired in uncontrolled diabetic patients.

In the present study we investigated circulating thyroid hormone concentrations, thyrotropin (TSH) and thyroxine binding globulin (TBG) in various stages type I diabetes in children and adolescents.

PATIENTS AND METHODS

Sixty-two type I diabetic children and adolescents were studied. The patients were classified into three groups according to the results of diabetic control. The diabetic patients were treated by two daily injections of purified monocomponent insulins (Actrapid MC and Monotard MC, Novo Industri, Copenhagen).

Group A comprised 27 patients (14 females and 13 males; 12 prepubertals and 15 pubertals) aged 4.5 to 16 years (mean 11.5 years), body weight from 15 to 49 kg (mean weight 28.3 ± 6.2), body height from 108 to 158 cm (mean height 130.2 ± 12.0). The glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) amounted from 5.5 to 10 % (mean 8.3 %).

Group B comprised 19 patients (9 females and 10 males; 7 prepubertals and 12 pubertals) aged 7 to 16 years (mean 12.7 years), body weight from 20 to 50 kg (mean weight 30.2 ± 6.8 kg), body height from 122 to 155 cm (mean height 133.1 ± 11.5 cm). The HbA_{1c} amounted from 11.1 to 19.3 % (mean 14.7 %).

Group C consisted of 16 diabetic ketoacidosis patients (10 females and 6 males; 6 prepubertals and 10 pubertals) aged 5.5 to 16 years (mean 12.6 years), body weight from 16 to 45 kg (mean weight 26.2 ± 4.4 kg), body height from 115 to 152 cm (mean height 131.2 ± 10.2 cm). The arterial pH values amounted from 6.9 to 7.3 (mean 7.1) and serum bicarbonate levels from 2.2 to 16 mmol/L (mean 9.8 mmol/L). The control group consisted of 30 normal children and adolescents (16 females and 15 males; 13 prepubertals and 17 pubertals) aged between 6 to 14 years (mean 10.1 years), body weight from 14 to 55 kg (mean 33.3 ± 15.0 kg), body height from 105 to 165 cm (mean 135.0 ± 15.0 cm).

All the subjects examined were clinically euthyroid. After an overnight fast, cannulation of an antecubital vein blood was taken for hormone estimations. The thyroid hormones were measured by specific radioimmunoassay. Total serum triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) levels were measured with reagents provided by the Institute for Nuclear Sciences "Boris Kidrić" in Vinča. Serum free thyroxine (FT_4) was determined by RIA-cot (Mallinckrodt Diagnostica,

Dietzenbach) and reverse T_3 (rT_3) was detected by Reverse T_3 kit (Biodata, Roma). The RIA-h-TBG set and RIA-h-TSH set (INEP, Zemun) were used for detecting the TBG and the TSH. HbA_{1c} values were determined with chromatography on a BIO-RAD column. Total bicarbonate and pH were measured by standard Technicon Autoanalyser methods.

The statistical analysis was performed by student's t-test. Correlation coefficients were calculated by regression analysis. All data were represented as the mean \pm 1 SD.

RESULTS

The serum levels of thyroid hormones, TSH and TBG in the diabetic patients and normal controls are summarized in Table I. Patients in groups B (poor control) and C (diabetic ketoacidosis) had significantly lower T_3 and higher rT_3 levels ($p < 0.001$) compared to the matched control subjects. Serum TBG levels were significantly lower ($p < 0.01$) in the group A, B and C in comparison with those found in the control group. Patients in group C had significantly lower T_4 levels ($p < 0.001$) than normal subjects. A negative correlation was found between T_3 and HbA_{1c} in group B (poor control) with significance ($r = -0.546$; $p < 0.02$) (Fig. 1).

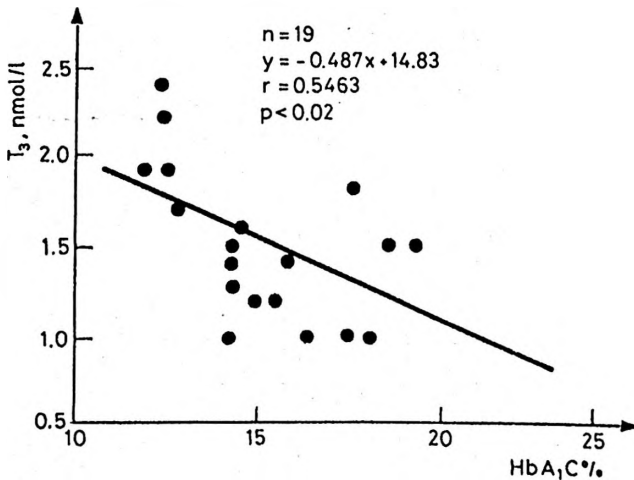


Fig. 1. Correlation between serum T_3 levels and the percentage of HbA_{1c} in diabetic patients with poor control

TABLE I

Serum hormone levels in euthyroid sick syndrome in type I diabetes mellitus in children and adolescents¹

	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	FT ₄ (nmol/L)	rT ₃ (nmol/L)	TSH (nmol/L)	TBG (nmol/L)
Healthy subjects (n = 30)	2.2 (+ 0.5)	108.0 (+29.0)	20.1 (+ 4.9)	0.3 (+ 0.1)	2.4 (+ 1.5)	24.2 (+ 3.1)
Group A: good control (n = 27)	2.0 (+ 0.5)	103.0 (+23.8)	22.4 (+ 4.4)	0.3 (+ 0.2)	2.0 (+ 1.3)	19.5 (+ 4.3) ^x
Group B: poor control (n = 19)	1.5 (+ 0.4) [*]	108.0 (+24.4)	20.4 (+ 4.0)	0.58 _w (+ 0.2) [*]	2.3 (+ 2.8)	20.3 (+ 3.3) ^x
Group C: ketoacidosis (n = 16)	0.9 (+ 0.3) [*]	81.9 (+24.2) [*]	18.6 (+ 8.8)	0.6 (+ 0.1) [*]	2.6 (+ 1.8)	18.0 (+ 3.8) ^x

¹ Results are expressed as mean ± SD

^x p < 0.01

^{*} p < 0.001: compared to healthy subjects

DISCUSSION

The values for T_3 and rT_3 found in diabetic patients with poor control and diabetic ketoacidosis are similar to those obtained in other studies in adults and juvenile type I diabetes /4,6,7,8,10,11/, and provide further evidence for an impairment in 5 monodeiodinase activity which controls the peripheral conversion of T_4 into T_3 and catabolism of rT_3 /12/. The inverse relationship between T_3 and HbA_{1C} (low T_3 and high HbA_{1C} values) shows that changes in thyroid hormone peripheral metabolism are related to the degree of impaired glucose utilization. These results are consistent with those of Dorchy et al /4/ and Salardi et al /11/ who found a significant negative correlation between T_3 and HbA_{1C} in the poorly controlled juvenile type I diabetic patients.

We found no difference between the serum T_4 and FT_4 levels in patients with good and poor control in comparison to the control group. Other studies of poorly and good controlled diabetics have shown serum T_4 concentrations to be low /10/ or not different from the control group /4/. However, our results for FT_4 are consistent with those of Radetti et al /10/ and Dorchy et al /4/ who found no difference between diabetic patients and controls.

The significant decrease of T_3 and T_4 serum concentrations as well as the significance increase of serum rT_3 levels in our patients with diabetic ketoacidosis are similar to those obtained in other studies /8,11/. These findings suggested that diabetic children and adolescents with ketoacidosis present an euthyroid sick syndrome. Therefore, we support the assumption of Castels /3/ that ketoacidosis has an inhibitory effect on peripheral conversion of T_4 to T_3 , being thus responsible for disturbances in thyroid hormone blood level in these states.

Despite significant decrease of serum T_3 levels, basal TSH concentrations in our patients were normal. This suggests that circulating T_4 by its free fraction may have an important impact on the regulation of TSH secretion /6/, to which our FT_4 findings are confirmatory.

In conclusion, this study has shown that children and adolescents with poorly controlled diabetes and ketoacidosis exert an euthyroid sick syndrome. Thus, the thyroid hormones may be an important indicator of metabolic status in the diabetic children and adolescents.

REFERENCES

1. Alexander CM, Kaptein EM, Lum SM, Spencer CA, Kumar D, Nicoloff JT: Pattern of recovery of thyroid hormone indices associated with treatment of diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metabol* 54: 362, 1982
2. Bernasconi S, Vanelli M, Nori G, Siracusano MA, Marcellini C, Butturini A, DeLuca F: Serum TSH, T_4 , FT_4 , FT_3 , rT_3 and TBG in youngsters with non-ketotic insulin-dependent diabetes mellitus. *Hormone Res* 20: 213, 1984
3. Castels S: Thyroid function in juvenile diabetes. *Pediatr Clin North Am*, 31: 523, 1984
4. Dorchy H, Bourdoux P, Lemiere B: Subclinical thyroid hormone abnormalities in type I diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control. *Acta Paediatr Scand* 74: 386, 1985
5. Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Eng J Med* 304: 702, 1981
6. MacFarlane IA, Sheppard MC, Black EG, Gilbey S, Wright AD: The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in type I diabetes: influence of diabetic metabolic control. *Acta Endocr* 106: 92, 1984
7. Naeije R, Golstin J, Clumeck N, Meinhold H, Wenzel KW, Vanhaelst L: A low T_3 syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocr* 8: 467, 1973
8. Nikezić M, Jokanović R, Nešić S, Radmanović S, Nastić-Mirić D, Dotlić R, Han R, Sajić S: Funkcija tireoideje u djece i adolescenata obolelih od insulin zavisnog dijabetesa. *Srp Arh Celok Lek* 113: 749, 1985
9. Pittman CS, Suda AK, Chambers JB, Ray GY: Impaired 3,5,3 Triiodothyronine (T_3) production in diabetic patients. *Metabolism* 28: 333, 1979

10. Radetti G, Drei F, Franzellin F, Pasquino B, Mengarda G: Thyroid function in type I juvenile diabetes mellitus: tendency to the low T_3 syndrome. *Helv Paediat Acta* 40: 461, 1985
11. Salardi S, Fava A, Cassio A, Cicognani A, Tassoni P, Pirazzoli P, Frejaville E, Balsamo A, Cozzuti E, Cacciari E: Thyroid function and prolactin levels in insulin dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes* 33: 522, 1984
12. Utiger RO: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in non-thyroidal illness: benefit or harm? *Am J Med* 30: 694, 1980

H. TAHIROVIĆ, MD
Yu - 75000 Tuzla
Yugoslavia

RADOVI IZ DOKTORSKE DISERTACIJE:

2. Tahirović H, Marić D. Euthyroid sick syndrome in children with acute viral hepatitis A. *Acta Paediatr Hung.* 1991;31(2):233-9. PMID: 1867890.

EUTHYROID SICK SYNDROME IN CHILDREN WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS A

H. TAHIROVIĆ¹ and D. MARIĆ²

Department of Paediatrics¹ and Department of Infectious
Diseases², Medical Faculty, University of Tuzla,

Received 3 January 1990

According to the clinical findings, the activity of serum aspartate aminotransferase (EC 2.6.1.1), alanine aminotransferase (EC 2.6.1.2) and the level of total bilirubin, 45 children with acute viral hepatitis A were divided into two groups: with mild and moderately severe degree of disease. By determining the products of the peripheral thyroxine metabolism - T₃ and rT₃, as well as the other thyroid parameters (T₄, FT₄, TSH and TBG) we have found significantly lower T₃ level and significantly higher T₄ and TBG levels in both groups of patients in comparison with control group. At the same time, the level of biologically less active rT₃ was increased in patients with moderately severe form of disease, while no differences were found in the values of TSH between the ill and control patients. TRH induced TSH release was normal in all patients. The results of this study point to the development of euthyroid sick syndrome or low T₃ syndrome in children with viral hepatitis A.

INTRODUCTION

Liver plays the major role in extrathyroid T₄ deiodination where highly active T₃ and less active rT₃ are produced /1,2,10/. Deiodination is performed by the action of two enzymes: 5'-monodeiodinase and 5-monodeiodinase, respectively. Their subcellular localization is currently under investigation /6/, but separate cell particles i.e. microsomal fraction are assumed to be involved /8/.

Peripheral T₄ deiodination may be altered during the acute and chronic liver diseases, especially in cirrhosis when the conversion of T₄ to rT₃ is increased, while to T₃ decreased

/3,4,7,11/. Conversion disturbances lead to the changes of thyroid hormones serum level designated as "euthyroid sick syndrome" or a "low T3 syndrome" /12/, characterized by the following serum hormone concentrations: low T3, normal or increased rT3, variable T4, normal or increased FT4 and normal TSH /5/, as well as the inability of TRH to induce excessive TSH increase typical for hypothyroidism /12,14/. Because there are no published studies, the possible connection between viral hepatitis and euthyroid sick syndrome might be only inferred. We therefore assumed that such syndrome might be present during viral hepatitis A in children and that, like in hepatic cirrhosis, may be based on the decreased conversion of T4 to T3. The results of our study of basal T3, T4, FT4, rT3, TSH and TBG and TRH induced TSH serum levels aimed at checking this assumption were found to be confirmatory.

PATIENTS AND METHODS

According to epidemic history, clinical and laboratory findings, 45 children of both sexes (20 females and 25 males; 18 prepubertals and 27 pubertals) with viral hepatitis A, aged 4.5 to 15 years (mean 10.5 ± 2.8) admitted at the Department of Infectious Diseases were divided into two groups: one with moderate (n = 27) and the other with moderately severe (n = 18) liver disturbances. Both groups were of comparable mean body weights (kg) (34.6 ± 8.8 ; 30.3 ± 9.0) and body heights (cm) (136.2 ± 13.0 ; 131.0 ± 14.2). The control group consisted of 30 healthy children of both sexes (16 females and 14 males; 13 prepubertals and 17 pubertals) aged 6 to 14 years (mean 10.1 ± 2.7), with mean body weights (kg) (33.3 ± 10.7) and body heights (cm) (135.0 ± 15.0).

The activities of the enzymes in the groups with moderate and moderately severe disturbances were the following: aspartate amino transferase (nkat/L) 1527 to 9255 : 10520 to 36560 (Normal value to 567), alanine aminotransferase (nkat/L) 2025 to 15940:8484 to 33090 (Normal value to 750), and the level of total bilirubin (umol/L) 116 to 180:116.8 to 240 (Normal value 6.8 to 20.4).

For the determination of thyroid functional parameters in all three groups after an overnight fasting, cannulation of an antecubital vein blood was taken, before the initiation of treatment. Besides this sample, the additional 3 ml of vein blood was withdrawn at 30 and 60 min intervals after i.v. administration of synthetic TRH (Roche) in a dose of $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ /9/. After the centrifugation, serum was pipetted and

stored at -20°C until the hormone level determination. For the determination of total T4 and T3, RIA kit (Institute of Nuclear Sciences "Boris Kidrič", Vinča) was used. Free T4 was determined by RIA-coat FT4 (Mallincrodt Diagnostica, Dietzenbach), total rT3 level by rT3 kit (Biodata, Roma), TBG by RIA-hTBG complet (INEP, Zemun) and level by RIA-hTSH (INEP, Zemun).

All data were represented as the mean $1 \pm \text{SD}$. The statistical analysis of the results was done by Student's t-test.

RESULTS

Table shows that the pattern level of serum hormone concentrations in both groups of studied patients in relation to the control one was the same. Namely, the significant decrease of T3 and increase of T4 and TBG were found in both groups, whereas rT3 concentrations were significantly higher in the group with more severe stage of the disease.

A better insight into the results may be obtained from the figure in which individual values of the studied parameters are presented. It is evident that the levels of T4, rT3 and TBG rise progressed with the severity of the disease, while T3 concentrations followed the opposite direction. TRH induced TSH release was normal in all patients.

DISCUSSION

The results of our study in children with viral hepatitis A have shown that depending on the severity of the disease, the level of the thyroid serum hormones changes in a way that the values of T3 decrease and T4 and TBG increase in relation to the control group. Simultaneously, the level of less biologically active rT3 rise in patients with severe form of liver disturbances. No changes have been found in TSH and FT4 levels.

High serum concentrations of total T4 and TBG in our patients are in agreement with the findings of Schussler et al.

TABLE

Serum concentrations of thyroid parameters in children with viral hepatitis A and in controls

Patients	Thyroid parameters ($\bar{X} \pm$ S.D.)					
	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)	FT4 (pmol/L)	rT3 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	TBG (mg/L)
Healthy (control n = 30)	2.2 \pm 0.5	108.0 \pm 29.0	20.1 \pm 4.9	0.3 \pm 0.1	2.4 \pm 1.5	24.2 \pm 3.1
Mild hepatitis (n = 27)	1.7 \pm 0.5 ^x	137.0 \pm 22.7 ^x	22.2 \pm 4.2	0.3 \pm 0.2	2.4 \pm 1.7	57.2 \pm 21.2 ^x
Moderately severe hepatitis (n=18)	1.7 \pm 0.5 ^x	171.9 \pm 23.5 ^x	21.8 \pm 4.2	0.5 \pm 0.1 ^x	1.6 \pm 1.4	59.2 \pm 16.8 ^x

^xStatistically significant difference in relation to the control with the P values from 0.001 to 0.0005.

/13/, as may be stated for T3 as well, but which in our study have shown large dissipation around the mean value in comparison with control group (see Figure).

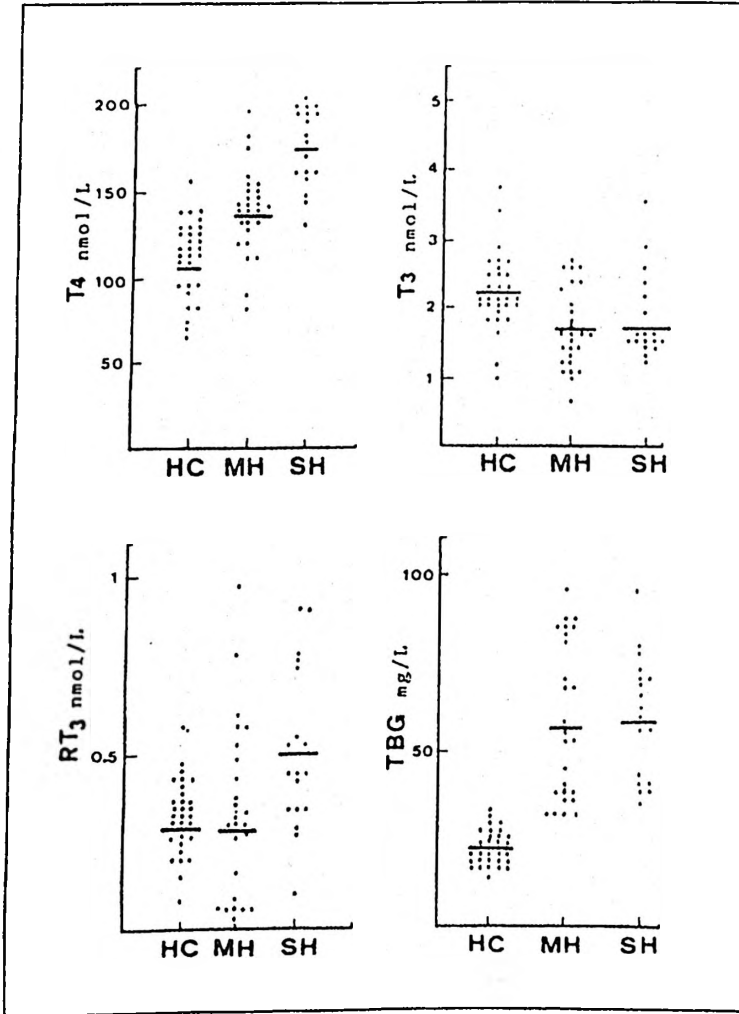


Figure: Individual values of T4, T3, rT3, and TBG in healthy (HC); children with mild hepatitis (MH) and moderately severe hepatitis (SH)

An interesting finding in our study is the normal serum value of rT₃ in patients with mild stage of the disease, as well as its increase in patients with moderately severe form. The increase of this parameter was also observed by the other authors in patients with liver cirrhosis /7,11/ and the rT₃ increase may be associated with more severe liver disturbances.

According to Schussler et al /13/ the rise of total T₄ in both groups of diseases, i.e. in liver cirrhosis and chronic liver disease, is due to TBG increase which is considered as non-specific marker of the inflammatory processes. This is confirmed by our results with FT₄, which in both groups of patients were similar to the values of control group.

Finally, the most important finding in our study was low T₃ level in both groups of patients, pointing thus to the decreased monodeiodination of other thyroxine ring, to which the simultaneous increase of T₄ level may also contribute. Namely, it is known that the enzyme 5-monodeiodinase shows the high affinity to rT₃. So in addition to this, the altered enzyme synthesis due to hepatocyte damage leads to the both: lowered T₃ production and impede rT₃ degradation.

In conclusion, the results of this study show that during the viral hepatitis A in children, euthyroid sick syndrome develops, which is confirmed by the changing of the serum thyroide hormone levels in the presence of the normal TRH test values.

REFERENCES

1. Chopra IJ: A study of extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in vitro. *Endocrinology* 101: 453, 1977
2. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U et al.: Pathways and metabolism of thyroid hormones. *Recent ProgrHorm Res* 34: 521, 1978

3. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U et al.: Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence of euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J Clin Endocr Metab* 39: 501, 1974
4. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR et al: Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse T3) and 3,3',5-Triiodothyronine (T3) in Systemic illnesses. *J Clin Endocr Metab* 41: 1043, 1975
5. Fisher DA, Klein AH: Thyroid development and disorders of thyroid function in two newborns. *N Eng J Med* 304: 702, 1981
6. Gershengorn MC, Gliner D, Robinson J: Transport and metabolism of thyroid hormones; in De Visscher M (ed): *The Thyroid Gland*. New York, Raven Press, 1980, pp 81-121.
7. Grün RS, Loeb JN: Schilddrüsenhormone bei Frauen mit Leberzirrhose. *Klin Wochenschr* 63: 752, 1982
8. Huang TS, Chopra IJ, Beredo A et al: Skin is an active site for the inner ring monodeiodination of thyroxine to 3,3',5'-Triiodothyronine. *Endocrinology* 115: 2106, 1985
9. Kadrnka-Lovrencic M, Oberiter V, Reiner-Benovac Z, Knezevic J, Bzik LJ: Experience with the TRH test in children with normal and abnormal thyroid function. *Lij Vjes* 101: 751, 1979
10. Kaplan MM, Utiger RD: Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. *J Clin Invest* 61: 495, 1978
11. Köddig R, Janze J, Schmidt et al: Reverse triiodothyronine in liver disease. *Lancet* 7: 314, 1976
12. Landau RL: *Endocrinology*. JAMA 2: 104, 1986
13. Schussler GC, Schaffner F, Korn F: Increased serum thyroid hormone and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Eng J Med* 299: 510, 1978
14. Wartofsky L, Berman D: Alterations in thyroid function in patients with systemic disease: The euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 3: 164, 1982

H. TAHIROVIĆ, MD
YU-75000 Tuzla
Yugoslavia

RADOVI IZ DOKTORSKE DISERTACIJE:

3. Tahirović HF The Euthyroid Sick Syndrome in Infants with Severe Metabolic Acidosis. *J Pediatr Endocrinol.* 1991;4(4):239-41. doi.org/10.1515/JPEM.1991.4.4.239.

The Euthyroid Sick Syndrome in Infants with Severe Metabolic Acidosis

Husref F. Tahirovic

*Department of Pediatrics, University of Tuzla,
Y-75000 Tuzla, Yugoslavia*

ABSTRACT

The influence of acidosis on peripheral metabolism of T_4 was studied in infants with diarrhea and metabolic acidosis. The serum concentrations of T_4 , T_3 , rT_3 , TSH and TBG were compared to those of healthy control subjects. Significantly lower T_3 and T_4 and significantly higher rT_3 serum concentrations were found in the patients in contrast to the control group. No significant differences were found in TSH and TBG values between infants with metabolic acidosis and control subjects. Initial pH showed a significant correlation with T_3 but not with T_4 and rT_3 . Despite the reduced serum T_3 and T_4 concentrations, TSH values were within the normal range. Our data show that the metabolic acidosis with normal anion gap could result in the abnormal peripheral conversion of T_4 to T_3 and the significant reduction of T_3 serum levels, all of which are characterized by the low T_3 syndrome.

KEY WORDS

thyroid hormones; metabolic acidosis; infants

The normal human thyroid gland predominantly produces thyroxine (T_4) which is generally regarded as a prohormone with little intrinsic bioactivity /1/, except in the fetal brain /2/. In peripheral tissues, T_4 is metabolized by outer ring deiodination to the inactive product, reverse T_3 (rT_3). The main source of circulating T_3 (~80%) and rT_3 (~95%), therefore, is believed to be the peripheral deiodination of T_4 /3/. Various clinical conditions are associated with reduced serum T_3 , elevated serum rT_3 and normal T_4 and TSH levels /4/. The clinical presentation has been referred to as the low T_3 syndrome /5/.

Recent findings suggest that diabetic ketoacidosis (metabolic acidosis with increased anion gap) plays a role in the peripheral conversion of T_4 /6,7/. Little is known, however, about the possible role of metabolic acidosis of other origins on peripheral thyroid metabolism.

In this study we investigated the levels of serum T_4 , T_3 , rT_3 , thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroxine binding globulin (TBG) in infants with severe metabolic acidosis (normal anion gap) induced by infantile diarrhea.

PATIENTS AND METHODS

Twenty infants with severe metabolic acidosis induced by infantile diarrhea were included in the study. The clinical data and biochemical features of these infants as well as the control subjects are presented in Table 1. All subjects were clinically euthyroid. In the study group, blood hormone samples were obtained prior to treatment of the metabolic acidosis. The same tests were performed in the control group after an overnight fast. After centrifugation serum was pipetted and stored at -20°C until hormone level determinations. The serum levels of total T_4 and T_3 were determined by RIA kits (Institute of Nuclear Sciences "Boris Kidric", Vinca, Yugoslavia). The concentrations of rT_3 , TSH and TBG were measured by RIA kits (Biodata, Roma and INEP Zemun, Yugoslavia). Total bicarbonate and pH were measured by standard Technicon AutoAnalyser methods. The data are reported as the mean \pm 1 SD. Statistical analysis was done using Student's t-test. Correlation coefficients were calculated by regression analysis. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. The study was approved by the local Ethics Committee on research in children.

TABLE 1

Clinical and biochemical data of the studied patients and control subjects

	Infants with metabolic acidosis (n=20)	Control subjects (n=29)
Male/Female	12/8	10/19
Age (years)*	0.7±0.1	0.65±0.1
Range	0.45-1.0	0.5-1.0
Body weight (kg)*	8.1±1.5	8.8±2.9
Range	6.0-11.0	6.7-11.0
Arterial pH*	7.1±0.06	-
Range	7.0-7.2	-
Serum bicarbonate (mmol/l)*	10.3±2.7	-
Range	6.0-14.9	-

*Mean ±1 SD

RESULTS

The serum levels of thyroid hormones, TSH and TBG in the study group and healthy controls are shown in Table 2. The mean values of T_3 and T_4 in infants with severe metabolic acidosis were significantly lower ($P < 0.001$), whereas rT_3 concentrations were significantly higher ($P < 0.001$) than in controls. No significant differences were found in TSH and TBG values between infants with metabolic acidosis and control

subjects. Initial pH showed a significant correlation with T_3 ($r=0.80$; $P < 0.01$; Fig. 1), but not with T_4 and rT_3 .

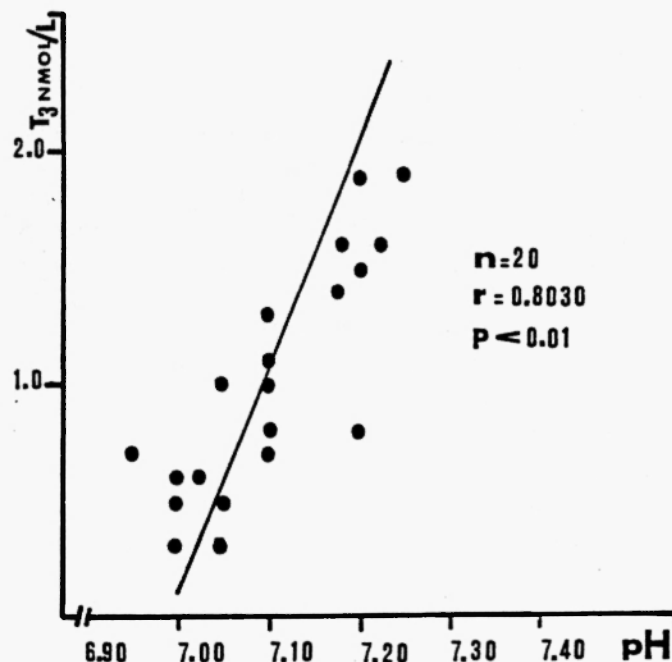


Fig. 1: Correlation between levels of pH and T_3 in infants with metabolic acidosis induced by infantile diarrhea.

TABLE 2

Concentrations of thyroid parameters in infants with severe metabolic acidosis

Subjects	T_3 (nmol/l)	T_4 (nmol/l)	rT_3 (nmol/l)	TSH (mIU/l)	TBG (mg/l)
Studied group (n=20)	0.9±0.4	90.8±30.5	0.5±0.3	2.1±2.0	33.9±13.7
Control group (n=29)	1.8±0.2	134.6±24.1	0.3±0.1	2.2±1.7	30.8±9.9
Level of significance	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.01$	n.s.	n.s.

Results are expressed as mean ± SD.

DISCUSSION

Our findings demonstrate that low T_3 and high rT_3 concentrations are found in infants with severe metabolic acidosis, similar to those in diabetic children with ketosis /7,8/. We conclude that the unique features of diabetic ketosis, namely ketone body anions, are not directly the cause of altered T_4 metabolism. More likely, acidosis, regardless of specific cause, results in impairment of the microsomal fraction of 5' deiodinase, which controls the conversion of T_4 into T_3 and the catabolism of rT_3 /1,9/. The positive correlation between T_3 and arterial pH shows that changes in peripheral thyroid hormonal metabolism are related to the degree of acidosis. At the same time, these findings do not exclude a contribution of other disturbances to T_4 peripheral metabolism, such as dehydration, malnutrition, stress and potassium deficiency. The possible association between intracellular acidosis and these derangements has to be considered. The lowered level of T_4 in the acidotic group may be ascribed to the impaired production rate of this hormone during metabolic acidosis, or, more likely, to reduced T_4 binding to its binding proteins, as reported by Chopra /10/.

Despite reduced serum T_3 and T_4 concentrations in each subject studied, TSH concentrations were within the normal ranges. Several previous studies showed that similar results were obtained in systemic illness /11/, fasting /12/ or protein-calorie malnutrition /13/. In patients with these various illnesses, serum TSH concentrations remain normal because of high-normal to mildly elevated dialysable free T_4 values /14/ which may be secondary to mild pituitary inhibition /15/. There are alternate explanations for decreased total T_3 and increased total rT_3 in the euthyroid sick syndrome, including an increased conversion (or metabolism) of T_3 to T_2 or to T_3 conjugates, and an unimpaired conversion of rT_3 to T_2 and rT_3 conjugates is also possible.

In conclusion, our data show that metabolic acidosis with normal anion gap could be responsible for abnormal peripheral conversion of T_4 to T_3 as well as for significant reduction of

T_3 serum levels, which are characterized by the low T_3 syndrome.

REFERENCES

1. Visser TJ, Kaptein E, Terpstra OT, Krenning EP. Deiodination of thyroid hormone by human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 17-24.
2. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. *J Clin Invest* 1990; 86: 889-99.
3. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5: 151-53.
4. Pittman CS, Suda AK, Chambers JB, McDaniel HG, Ray GY, Preston BK. Abnormalities of thyroid hormone turnover in patients with diabetes mellitus before and after insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 854-60.
5. Castels S. Thyroid function in juvenile diabetes. *Pediatr Clin N Am* 1984; 31: 623-634.
6. Naeije R, Coldstein J, Clumeck N, Meinhold H, Wenzel KW, Vanhaelst L. *Clin Endocrinol* 1978; 8: 467-72.
7. Nikezic M, Jokanovic R, Nestic S, Radmanovic S, Nastic-Miric D, Dotlic R, Han R, Sajic S. Thyroid function in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Srp arh celok lek* 1985; 113: 749-62.
8. Brokenstein M, Zobel G, Fueger GF. Veränderungen der Thyroxinkonversion (low T_3 syndrome) bei Kinder mit Typ I Diabetes zum Zeitpunkt der Erstmanifestation. *Wr Klin Wochenschr* 1983; 95: 23-25.
9. Chopra JN. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in vitro. *Endocrinology* 1977; 101: 453-63.
10. Chopra IJ, Chua Teco GN, Nguyen AH, Solomon DH. In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 63-68.
11. Carter JN, Corcoran JM, Eastman CJ, Lazarus L. Effect of severe chronic illness on thyroid function. *Lancet* 1974; 2: 971-73.
12. Merime TJ, Fineberg ES. Starvation-induced alterations of circulating thyroid-hormone concentrations in man. *Metabolism* 1976; 25: 79-83.
13. Ingenbleek Y, Beckers C. Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone in protein calorie malnutrition in infants. *Lancet* 1975; 2: 845-47.
14. Kaptein EM, Grieb DA, Spencer CA, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-71.

RADOVI IZ DOKTORSKE DISERTACIJE:

4. Tahirović HF. Thyroid hormones changes in infants and children with metabolic acidosis. J Endocrinol Invest. 1991 Oct;14(9):723-6. doi: 10.1007/BF03347903. PMID: 1761806.

Thyroid hormones changes in infants and children with metabolic acidosis

H.F. Tahirović

Department of Pediatrics, Medical Faculty, University of Tuzla, YU-75000 Tuzla, Yugoslavia

ABSTRACT. The influence of the acidotic state on the thyroxine (T_4) peripheral metabolism was studied in two different forms of metabolic acidosis, ie infantile diarrhea and diabetic ketoacidosis. The serum concentrations of T_4 , free T_4 (FT_4), triiodothyronine (T_3), reverse T_3 (rT_3), thyrotropin (TSH) and thyroxine-binding globulin (TBG) were measured and compared to healthy control groups. Lower T_4 and T_3 and higher rT_3 serum concentrations were found in both tested groups of patients in relation to the control groups. In infants with severe metabolic acidosis FT_4 values were lower than

those observed in the control group. In addition, serum TBG levels were lower in diabetic patients as compared to control subjects. Despite the reduced serum T_3 and T_4 concentrations in both groups of patients, TSH concentrations, were within the normal range. Therefore, we concluded that acidosis caused either by diarrhea (not so far described) or by diabetes mellitus (well documented up to now) affects the thyroid hormones metabolism in a similar way, at least as far as the thyroid hormones blood levels are concerned.

INTRODUCTION

The peripheral conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) and decreased catabolism of reverse T_3 (rT_3) is mediated by the enzyme 5'-deiodinase (1, 2). The possible role of intracellular pH in governing these pathways is obscure, but is potentially of interest (3, 4). Previous studies suggest that diabetic ketoacidosis plays a role in the peripheral conversion of T_4 (5, 6). In this condition, the conversion of T_4 to T_3 is reduced, serum concentrations of T_3 are low, serum rT_3 levels tend to increase, whereas T_4 and thyrotropin (TSH) remain within the normal limits. The clinical presentation was referred to as the low T_3 syndrome (5, 7). Analysing this condition, we came to the conclusion that low T_3 syndrome may be caused by metabolic acidosis of other origins as well. Therefore, to examine this assumption we investigated the levels of serum T_4 , T_3 , free T_4 (FT_4), rT_3 , TSH and thyroxine-binding globulin (TBG) in infants with severe diarrhea (metabolic acidosis with normal anion gap) and type I diabetic children with ketoacidosis (metabolic acidosis with increased anion gap). The obtained results were confirmatory.

PATIENTS AND METHODS

Thirty-six patients divided into two groups were included in the study. Details of clinical and biochemical features of the studied patients and the control subjects are given in Table 1. Patients with diabetics ketosis were previously treated with two daily injections of purified monocomponent insulins (Actrapid MC[®] and Monotard MC[®], NOVO Industry, Copenhagen, Denmark). All examined subjects were clinically euthyroid. In both study groups blood hormone estimation was performed prior to metabolic acidosis treatment. The same estimation was performed in control groups but after an overnight fast. Serum samples were stored -20 C until hormone levels determination. Serum T_4 and T_3 were assayed by RIA kits, Institute of Nuclear sciences "Boris Kidrić", Vinča, Yugoslavia; serum FT_4 by RIA-cot[®], Mallinckrodt Diagnostica, Dietzenbach, Germany; serum rT_3 was assayed by the RIA-kit, Biodata, Roma, Italy; serum TBG was determined by RIA kit, INEP, Zemun, Yugoslavia; serum TSH was measured by IRMA mat TSH, Byk-sangtec Diagnostica, Dietzenbach, Germany. Total bicarbonate and pH were measured by Standard Technicon AutoAnalyser methods. All data were reported as the mean \pm 1SD. Statistical analysis was done using Student's *t* test. Correlation coefficients were calculated by regression analysis. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant. According to local regulations, after detailed ex-

Key-words: Thyroid hormones, metabolic acidosis, infants, children.

Correspondence: Department of Pediatrics, Medical Faculty, University of Tuzla, Vojvodanskih brigada 30 YU-75000 Tuzla, Yugoslavia.

Received May 31, 1990; accepted April 4, 1991.

Table 1 - Clinical and biochemical data of the study patients with metabolic acidosis and diabetic ketosis and control subjects¹.

	Patients		Controls	
	IMA ² (n = 20)	PDK ³ (n = 16)	HI ⁴ (n = 29)	HC ⁵ (n = 30)
Male/Female	12/8	6/10	10/19	14/16
Age (yr)	0.7 ± 0.1	12.6 ± 1.2	0.65 ± 0.1	10.1 ± 2.2
Range	0.45 - 1.0	5.5 - 14	0.5 - 1.0	6.0 - 14
Body weight (kg)	8.1 ± 1.5	26.2 ± 8.4	8.8 ± 2.9	33.3 ± 8.2
Range	6 - 11	16 - 45	6.7 - 11	14 - 42
Arterial pH	7.1 ± 0.06	7.05 ± 0.1	-	-
Range	7.0 - 7.2	6.5 - 7.2	-	-
Serum bicarbonate (mmol/l)	10.3 ± 2.7	9.8 ± 0.1	-	-
Range	6.0 - 14.9	2.2 - 15	-	-

¹Results are expressed as mean ± SD.

²IMA = infants with metabolic acidosis.

³PDK = patients with diabetic ketosis.

⁴HI = healthy infants.

⁵HC = healthy children.

planation of the purpose of study, and understanding that the procedures to be used are routine in nature, the parents gave verbal informed consent for children's participation in the trial.

RESULTS

The serum levels of thyroid hormones, TSH and TBG in both study groups and their healthy controls are shown in Tables 2 and 3. The mean values of T₃ and T₄ in infants with severe metabolic

acidosis and diabetic children with ketosis were significantly lower ($p < 0.001$) whereas rT₃ concentrations were significantly higher ($p < 0.001$) than in controls. In infants with severe metabolic acidosis FT₄ values were significantly lower ($p < 0.001$) than those observed in the control group. Serum TBG levels were significantly lower ($p < 0.001$) in diabetic patients as compared to control subjects. In these two groups no significant differences concerning the TSH levels were found when compared to healthy subjects.

Table 2 - Thyroid hormone parameters in infants with severe metabolic acidosis¹.

Subjects	T ₃ (nmol/l)	T ₄ (nmol/l)	FT ₄ (pmol/l)	rT ₃ (nmol/l)	TSH (mIU/l)	TBG (mg/l)
Studied group (n = 20)	0.9 ± 0.4	90.8 ± 30.5	13.7 ± 5.3	0.5 ± 0.3	2.1 ± 2.0	33.9 ± 13.7
Control group (n = 29)	1.8 ± 0.2	134.6 ± 24.1	18.8 ± 6.2	0.3 ± 0.1	2.2 ± 1.7	30.8 ± 9.9
Level of significance	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.005$	$p < 0.01$	NS	NS

¹Results are expressed as mean ± SD.

Table 3 - Thyroid hormone parameters in diabetic children with ketoacidosis¹.

Subjects	T ₃ (nmol/l)	T ₄ (nmol/l)	FT ₄ (pmol/l)	rT ₃ (nmol/l)	TSH (mIU/l)	TBG (mg/l)
Studied group (n = 16)	0.9 ± 0.3	81.9 ± 24.1	18.6 ± 8.8	0.6 ± 0.1	2.6 ± 1.8	18.0 ± 3.4
Control group (n = 30)	2.2 ± 0.5	108.0 ± 29.0	20.1 ± 4.9	0.2 ± 0.1	2.4 ± 1.5	23.2 ± 4.3
Level of significance	$p < 0.001$	$p < 0.001$	NS	$p < 0.001$	NS	$p < 0.01$

¹Results are expressed as mean ± SD.

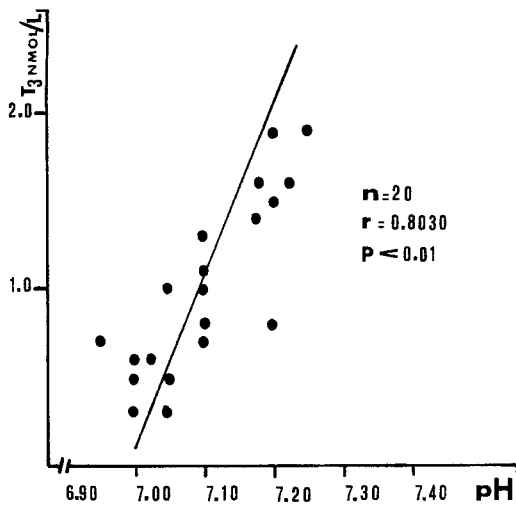


Fig. 1 - Correlation between blood pH and T_3 serum concentration in infants with metabolic acidosis induced by infantile diarrhea.

In infants with severe metabolic acidosis the linear relations between arterial pH and serum T_3 were significant ($r = 0.80$; $p < 0.01$; Fig. 1) whereas correlations of arterial pH with serum T_4 and rT_3 were not significant.

In diabetic children with ketosis significant correlations between arterial pH and T_3 ($r = 0.95$; $p < 0.001$; Fig. 2), between arterial pH and T_4 ($r = 0.67$; $p < 0.01$) and between arterial pH and rT_3 ($r = 0.53$; $p < 0.05$) were observed.

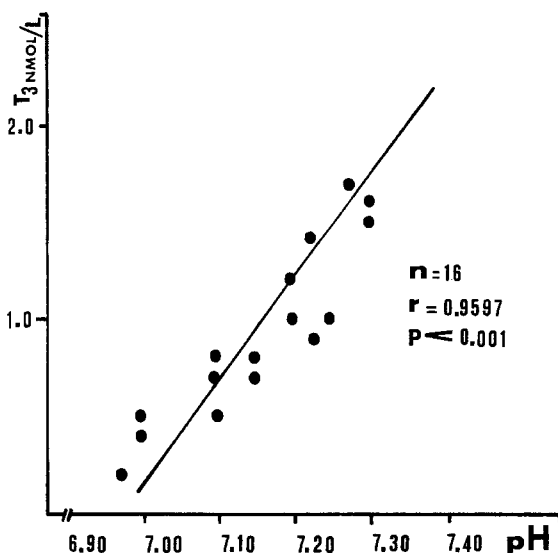


Fig. 2 - Correlation between blood pH and T_3 serum levels in diabetic patients with ketoacidosis.

DISCUSSION

The presented data support the assumption that changes of thyroid hormone occur in the acidotic states, regardless of its origin.

The high positive correlation between arterial pH and T_3 in both states of metabolic acidosis as well as the negative correlation between arterial pH and rT_3 in diabetic ketosis, suggest that peripheral intracellular deiodination of T_4 to iodothyronines depends on blood pH changes. The recent paper by Köhrle (3) shows that pH may be the most important factor directly or indirectly affecting iodothyronine metabolism and its regulation *in vitro* and *in vivo*, although it is not possible to connect *in vivo* pH changes simply to alterations of iodothyronine deiodination. Namely, previous results *in vivo* in metabolic acidosis were based on diabetic ketoacidosis (5, 6, 8) in which many important metabolic parameters were impaired (e.g., bicarbonates, ketone bodies and free fatty acids) with some of them being in positive and some in negative correlation with iodothyronine changes.

In our study, however, similar alterations in serum iodothyronines occur in another form of metabolic acidosis followed by different metabolic changes such as bicarbonates, lactic acid, hypoxia and protein catabolism. Thus, the acidotic state itself seems to affect the thyroid hormone metabolism, regardless of its origin. In addition, the contribution of other disturbances to the T_4 peripheral metabolism involved in both of these diseases (dehydration, nutritional, stress and potassium deficiency) may not be excluded. That is why the possible association between intracellular acidosis and these derangements has to be considered too. But, in order to clarify these factors, further studies are needed.

The major cause of the low T_4 serum levels in infants with severe metabolic acidosis is an increase in the metabolic clearance rate of T_4 , perhaps due to the accumulation of inhibitors of T_4 binding to TBG in blood. FT_4 serum depression and normal serum TBG levels in these patients speak in the favour of such an assumption. In contrast to these findings, the ketoacidotic patients with low T_4 serum levels demonstrated normal serum FT_4 and reduced serum TBG values. The mechanism causing these changes in hormone and protein binding serum concentrations is unknown, but may be due to urinary losses of TBG and T_4 similar to that found in a variety of chronic kidney diseases (9).

It seems that the acidotic state is not responsible for the reduced TBG levels in patients with diabetic ketosis. This view is supported by the normal results of TBG levels in infants with severe metabolic acidosis. In addition, diabetic patients are chron-

ically ill and numerous alterations in plasma levels of endogenous substances (e.g. free fatty acids, adrenalin, cortisol, growth hormone) may affect serum TBG concentrations (10).

Despite reduced serum T_4 and T_3 concentrations in both groups of our patients, TSH concentrations were within the normal ranges. Several previous studies showed that the similar results were obtained in systemic illness (11), fasting (12) or protein-calorie malnutrition (13).

In conclusion, the results of our study clearly demonstrate that acidosis caused either by diarrhea or by diabetes mellitus affects the thyroid hormone metabolism in a similar way at least as far as the thyroid hormones blood levels, resulting in a clinical presentation of low T_3 syndrome. Thus, the low T_3 syndrome in diabetic ketosis described in several well documented studies (5, 6, 8), is extended by our study, which has not been analyzed in this respect up to now in other forms of acidosis.

REFERENCES

1. Chopra I.J.
A study of extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in vitro.
Endocrinology 101: 453, 1977.
2. Höffken B., Ködding R., Mühlen A., Hehrmann T., Jüppner H., Hesch R.
Regulation of thyroid hormone metabolism in rat liver fractions.
Biochem. Biophys. Acta 539: 114, 1978.
3. Köhrle J.
Biochemistry of iodothyronine deiodination: Importance pH and regulatory iodothyronines.
In: Hesch R.D. (Ed.), *The "Low T_3 Syndrome"*. Academic Press, London and New York, 1981, p. 27.
4. Gershengorn M.C., Glinoe F., Robbins J.
Transport and metabolism of thyroid hormones.
In: De Visscher M. (Ed.), *The thyroid gland*. Raven Press, New York, 1980, p. 81.
5. Naeije R., Golstein J., Clumeck N., Meinhold H., Wenzel K.W., Vanhaelst L.
A low T_3 syndrome in diabetic ketoacidosis.
Endocrinology 8: 467, 1978.
6. Pittman C.S., Suda A.K., Chambers J.B., McDaniel H.G., Ray G.Y., Preston B.K.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 854, 1979.
7. Castels S.
Thyroid function in juvenile diabetes.
Pediatr. Clin. North Am. 31: 623, 1984.
8. Brokenstein M., Zobel G., Fueger G.F.
Veränderungen der Thyroxinkonversion (low T_3 syndrome) bei Kinder mit Typ I Diabetes zum Zeitpunkt der Erstmanifestation.
Wr. Klin. Wochenschr. 95: 23, 1983.
9. Spaulding S.W., Gregerman R.I.
Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: Effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 974, 1972.
10. Ingenbleek Y., DeNayer P., DeVisscher M.
Thyroxin-binding globulin in infant protein-calorie nutrition.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 178, 1974.
11. Carter J.N., Corcoran J.M., Eastman C.J., Lazarus L.
Effect of severe chronic illness on thyroid function.
Lancet 2: 971, 1974.
12. Merimee T.J., Fineberg E.S.
Starvation-induced alterations of circulating thyroid hormone concentrations in man.
Metabolism 25: 79, 1976.
13. Ingenbleek Y., Beckers C.
Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone in protein calorie malnutrition in infants.
Lancet 2: 845, 1975.

RADOVI IZ DOKTORSKE DISERTACIJE:

5. Tahirović HF. Transient hypothyroxinemia in neonates with birth asphyxia delivered by emergency cesarean section. *J Pediatr Endocrinol.* 1994 Jan-Mar;7(1):39-41. doi: 10.1515/jpem.1994.7.1.39. PMID: 8186822.

Transient Hypothyroxinemia in Neonates with Birth Asphyxia Delivered by Emergency Cesarean Section

H.F. Tahirović

*Department of Paediatrics, University of Tuzla,
75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina*

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of prenatal asphyxia on perinatal thyroid function by measuring the levels of serum T_4 , FT_4 , T_3 , rT_3 , TSH and TBG in twenty-seven asphyxiated full-term infants delivered by emergency cesarean section, at birth and on the 5th day of age. All the babies had a one-minute Apgar score of less than 6 and body weight from 3 to 4.6 kg. The control group consisted of 30 healthy neonates which were delivered by elective cesarean section. The mean values of T_4 and FT_4 observed in the cord blood of the asphyxiated neonates were significantly lower compared to the matched controls, while there were no differences in concentrations of T_3 , rT_3 , TSH and TBG. At five days of life, serum concentrations of T_4 and FT_4 became normal. These results demonstrate the existence of transient hypothyroxinemia at birth in hypoxic babies delivered by emergency cesarean section.

KEY WORDS

transient hypothyroxinemia, neonatal asphyxia, emergency cesarean section.

Functional abnormalities of the neonatal thyroid have been described previously [1-3]. Less attention, however, has been paid to the possible influence of prenatal asphyxia on perinatal thyroid function in full-term infants delivered by emergency cesarean section, although low plasma concentrations of free thyroxine (FT_4) have been reported in neonates, delivered by cesarean section, with a low Apgar score (<6) [3]. In the present study, we investigated the incidence of thyroid dysfunction in full-term infants delivered by emergency cesarean section by measuring the levels of serum thyroxine (T_4), FT_4 , triiodothyronine (T_3), reverse T_3 (rT_3), thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine-binding globulin (TBG) in the cord blood at birth and in capillary serum samples on the 5th day of life.

PATIENTS AND METHODS

Twenty-seven infants with asphyxia (15 females and 12 males) delivered by emergency cesarean section, born between 40 and 42 weeks of gestation (determined by maternal menstrual history and confirmed by physical examination at birth) were the subjects of this study. Apgar scores ranged from 2 to 6 (mean 4.5 ± 0.9) at one minute and from 5 to 9 (mean 7.7 ± 1.1) at five minutes. Birth weights ranged from 3 to 4.6 kg (mean weight 3.6 ± 0.4) and body length from 48 to 55 cm (mean length 53.0 ± 2.8). The mothers of these infants were in active labor when the cesarean section was performed. The control group consisted of healthy infants (18 females and 12 males) born by elective cesarean section

Reprint address:

Husref F. Tahirović, M.D.

Department of Paediatrics

Vojvodanskih brigada 30

75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

between 40 and 42 weeks of gestation (determined by maternal menstrual history and confirmed by physical examination at birth). One-minute Apgar scores ranged from 8 to 9 (mean 8.5 ± 0.5) and five-minute scores from 9 to 10 (mean 9.5 ± 0.5). Body weight ranged from 3 to 3.8 (mean weight 3.4 ± 0.2) and body length from 50 to 60 cm (mean length 54.1 ± 2.4). Cesarean section in both groups was performed under general anesthesia. Cord blood was collected at birth and capillary serum samples on the 5th day of life. After centrifugation, serum was pipetted and stored at -20°C until hormone level determinations were carried out. The levels of T_4 and T_3 in serum were determined by RIA kit (Institute of Nuclear Sciences "Boris Kidric", Vinca, Yugoslavia).

The concentration of FT_4 was measured by a FT_4 -coat (Malincrodt Diagnostica, Ditzgenbach). RIA-coat FT_4 is a radioimmunoassay designed for quantitative determination of free thyroxin from serum samples which competes with radioactive labeled T_4 derivative for a limited number of specific T_4 antibodies which are covalently bound to the inner part of the tube wall. TSH and TBG were measured by RIA kits (Biodata, Rome and INEP, Zemun, Yugoslavia). All data were expressed as means ± 1 SD. Statistical analysis was performed using Student's t-test. According to local regulations, and after detailed explanation of the purpose of study, the parents gave verbal informed consent for their infants' participation.

RESULTS

The plasma concentrations of thyroid hormones, TSH and TBG in both study groups are shown in Table 1. The mean values of T_4 and FT_4 observed in the cord blood of neonates with asphyxia and delivered by emergency cesarean section were significantly lower than those of healthy infants, while there were no differences in the concentrations of T_3 , rT_3 , TSH and TBG.

DISCUSSION

The effect of asphyxia on perinatal thyroid function has received little attention in the literature. The present study reveals that infants suffering from asphyxia and delivered by emergency cesarean section show a real transient hypothyroxinemia at birth. Several previously reported studies have attempted to evaluate the influence of perinatal factors on neonatal thyroid function. Wilson *et al.* /3/ showed that FT_4 was significantly lower in neonates with a low Apgar score (< 6).

In contrast to our findings of lower T_4 and FT_4 in newborns with asphyxia on the first day of life (cord blood) as well as those of Wilson *et al.* /3/, Franklin *et al.* /2/ did not find a significant effect of asphyxia at birth on neonatal thyroid function. Our findings of lower cord blood levels of T_4 and accompanying lower FT_4 which occurred without a corresponding increased secretion of TSH are consistent with a hypothalamic-pituitary origin resulting from impaired thyrotropin-releasing hormone or TSH secretion /4/. These findings suggest that both hypoxia and stress decrease hypothalamic TRH secretion. In later life, the activity of the hypothalamo-pituitary axis becomes normal, as evidenced by normal results when the infants were discharged. Low FT_4 concentrations were associated with low T_4 levels in our patients. This finding is consistent with previous studies /5/ using similar methods, which demonstrated that patients with severe non-thyroidal illness have depressed FT_4 levels along with lowered total T_4 .

Like many other authors, we found that cord blood contained more rT_3 than T_3 in healthy infants /6-8/ as well as in those with asphyxia. In addition, we found no difference in cord blood T_3 and rT_3 content between infants with asphyxia delivered by emergency cesarean section and healthy infants delivered by elective cesarean section. Therefore, we believe that neither hypoxia nor the method of delivery had any influence on the peripheral metabolism of thyroid hormones.

TABLE 1

The levels of thyroid hormones, TSH and TBG in infants with asphyxia and healthy infants

Infants		T ₃ (nmol/l)	T ₄ (nmol/l)	FT ₄ (pmol/l)	rT ₃ (nmol/l)	TSH (mIU/l)	TBG (mg/l)
Healthy (n=30)	Cord	0.5 ± 0.2	126.8 ± 20.5	17.2 ± 4.0	2.5 ± 0.5	6.3 ± 3.7	51.4 ± 14.3
	Day 5	1.0 ± 0.4	148.8 ± 18.3	24.2 ± 4.0	1.8 ± 0.2	4.8 ± 2.2	48.4 ± 10.2
With Asphyxia (n=27)	Cord	0.4 ± 0.2	97.3 ± 16.3*	12.6 ± 3.1**	2.0 ± 0.4	8.0 ± 3.5	49.8 ± 13.8
	Day 5	1.1 ± 0.3	150.8 ± 12.1	22.2 ± 4.2	1.8 ± 0.6	5.2 ± 1.2	48.3 ± 12.8

Results are expressed as means ± SD.

* p < 0.01, ** p < 0.0005, compared to healthy infants.

In conclusion, these results demonstrate the presence of transient hypothyroxinemia at birth in babies with asphyxia delivered by emergency cesarean section. The practical significance of these findings is that thyroid function tests in some infants with perinatal asphyxia and associated central nervous system damage may suggest hypopituitary hypothyroidism. Also, in those newborn screening programs that report infants with low T₄-normal TSH, such infants will lead to false-positive results.

REFERENCES

- Erenberg A. The effects of perinatal factors on cord thyroxine concentrations. *Early Hum Dev* 1978; 2: 283-289.
- Franklin RC, Carpenter LM, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Arch Dis Child* 1985; 60: 141-144.
- Wilson DM, Hopper AO, McDougall IR, Bayer MF, Hintz RL, Stevenson DK, Rosenfeld RG. Serum free thyroxine values in term, premature and sick infants. *J Pediatr* 1982; 101:113-117.
- Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1981; 56: 214-217.
- Vierhapper H, Lagner A, Waldhausl W, Grubeck-Loebenstein B, Kleinberger G. Impaired secretion of TSH in critically ill patients with low T₄ syndrome. *Acta Endocrinol* 1982; 101: 542-549.
- Abuid J, Stinson A, Larsen PR. Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increases in these hormones following delivery. *J Clin Invest* 1973; 52: 1195-1199.
- Oddie TH, Bernard B, Klein AH, Fisher DA. Comparison of T₄, T₃, rT₃ and TSH concentrations in cord blood and serum of infants up to 3 months of age. *Early Hum Dev* 1979; 3: 239-244.
- Erenberg A, Phelps DL, Lam R, Fisher DA. Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. *Pediatrics* 1974; 53: 211-216.

